

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2000-1472

(P2000-1472A)

(43)公開日 平成12年1月7日(2000.1.7)

(51)Int.Cl.
C 07 C 405/00識別記号
504F I
C 07 C 405/00

テーマコード(参考)

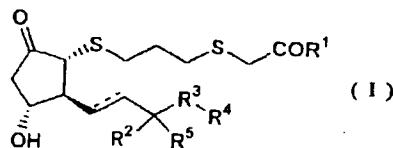
A 61 P 1/16
9/10504A
504M
504T
A 61 K 31/00
601K
609F

審査請求 未請求 請求項の数20 OL (全 53 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平11-107367
 (22)出願日 平成11年4月15日(1999.4.15)
 (31)優先権主張番号 特願平10-122836
 (32)優先日 平成10年4月16日(1998.4.16)
 (33)優先権主張国 日本 (JP)

(71)出願人 000185983
 小野薬品工業株式会社
 大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号
 (72)発明者 丸山 透
 大阪府三島郡島本町桜井3丁目1番1号
 小野薬品工業株式会社水無瀬総合研究所内
 (72)発明者 大内田 修一
 大阪府三島郡島本町桜井3丁目1番1号
 小野薬品工業株式会社水無瀬総合研究所内
 (74)代理人 100081086
 弁理士 大家 邦久 (外1名)

(54)【発明の名称】 3, 7-ジチアプロスタン酸誘導体、それらの製造方法およびそれらを有効成分として含有する
 (57)【要約】 薬剤
 【構成】 (1)一般式 (1) で示される3, 7-ジチアプロスタン酸誘導体、その平衡化合物である8-エピ体との混合物、その非毒性塩及びそのシクロデキストリン包接化合物、(2)前記誘導体、その平衡化合物である8-エピ体との混合物、その非毒性塩及びそのシクロデキストリン包接化合物の製造方法、並びに(3)前記誘導体、その平衡化合物である8-エピ体との混合物、その非毒性塩及びそのシクロデキストリン包接化合物を有効成分として含有する薬剤(一般式 (1) 中の記号の意味は明細書に記載の通り)。

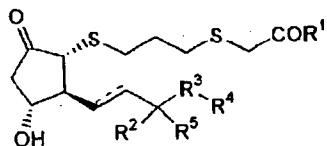


【効果】 一般式 (1) で示される化合物は、PGE₂受容体(特に、サブタイプEP4)に対する結合が強いため免疫疾患(自己免疫疾患、臓器移植後の拒絶反応等)、喘息、骨形成異常、神経細胞死、肝障害、腎炎、

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(1)

【化1】



(I)

(式中、R¹は、ヒドロキシ、C1～6アルキルオキシまたは式

【化2】 NR⁶R⁷

(式中、R⁶、R⁷は独立して、水素原子またはC1～6アルキルを表わす。)で示される基を表わし；R²は水素原子またはヒドロキシを表わし；R³は単結合またはC1～6アルキレンを表わし；R⁴は、(i)1～3個のC1～6アルキルオキシまたはハロゲン原子で置換されているC1～8アルキル、C2～8アルケニルまたはC2～8アルキニル、(ii)フェニルオキシまたはC3～7シクロアルキルオキシ、(iii)フリル、フリルオキシ、チエニル、チエニルオキシ、ナフチル、ナフチルオキシ、フタラニルまたはフタラニルオキシ、(iv)1～3個の以下の基で置換されているフェニル、フェニルオキシ、C3～7シクロアルキルまたはC3～7シクロアルキルオキシ：

C1～6アルキル、

C2～6アルケニル、

C2～6アルキニル、

C1～6アルキルオキシ、

C1～6アルキルオキシーC1～6アルキル、

C1～6アルキルオキシーC1～6アルキルオキシ、

C2～6アルケニルオキシーC1～6アルキル、

1～3個のヒドロキシで置換されているC1～6アルキル、

1～3個のハロゲン原子で置換されているC1～6アルキル、

C1～6アルキルチオ、

C1～6アルキルチオ-C1～6アルキル、

C1～6アルキルチオ-C1～6アルキルオキシ、

C2～6アルケニルチオ-C1～6アルキル、

C1～6アルキルスルfonyl、

ハロゲン、

トリハロメチル、

シアノ、

ニトロ、

アミノ、

ヒドロキシ、

C3～7シクロアルキル、

C3～7シクロアルキルオキシ、

C3～7シクロアルキル-C1～6アルキル、

C3～7シクロアルキルオキシーC1～6アルキル、

フェニル、

フェニルオキシ、

フェニル-C1～6アルキル、

フェニル-C2～6アルケニル、

フェニル-C2～6アルキニル、

フェニルオキシー-C1～6アルキル、

フェニルオキシー-C2～6アルケニル、

フェニルオキシー-C2～6アルキニル、

フリル、

フリルオキシ、

フリル-C1～6アルキル、

フリルオキシー-C1～6アルキル、

チエニル、

チエニルオキシ、

チエニル-C1～6アルキル、またはチエニルオキシー-C1～6アルキル(上記のフェニル、フリル、チエニル、シクロアルキルは、1～3個のC1～6アルキル、

C1～6アルキルオキシ、C1～6アルキルオキシー-C1～6アルキル、ニトロ、ハロゲン、トリハロメチル、アミノ、ヒドロキシで置換されていてもよい。)；または(v)1～3個の以下の基で置換されているフリル、

フリルオキシ、チエニル、チエニルオキシ、ナフチル、ナフチルオキシ、フタラニルまたはフタラニルオキシ-C1～6アルキル、

C2～6アルケニル、

C2～6アルキニル、

C1～6アルキルオキシ、

C1～6アルキルオキシー-C1～6アルキル、

C1～6アルキルオキシー-C1～6アルキルオキシ、

C2～6アルケニルオキシー-C1～6アルキル、

1～3個のヒドロキシで置換されているC1～6アルキル、

1～3個のハロゲン原子で置換されているC1～6アルキル、

C1～6アルキルチオ、

C1～6アルキルチオ-C1～6アルキル、

C1～6アルキルチオ-C1～6アルキルオキシ、

C2～6アルケニルチオ-C1～6アルキル、

C1～6アルキルスルfonyl、

ハロゲン、

トリハロメチル、

シアノ、

ニトロ、

アミノ、

ヒドロキシ、

C3～7シクロアルキル、

C3～7シクロアルキルオキシ、

C3～7シクロアルキル-C1～6アルキル、

C3～7シクロアルキルオキシー-C1～6アルキル、

フェニル、

フェニルオキシ、
フェニル-C 1～6アルキル、
フェニル-C 2～6アルケニル、
フェニル-C 2～6アルキニル、
フェニルオキシ-C 1～6アルキル、
フェニルオキシ-C 2～6アルケニル、
フェニルオキシ-C 2～6アルキニル、
フリル、
フリルオキシ、
フリル-C 1～6アルキル、
フリルオキシ-C 1～6アルキル、
チエニル、
チエニルオキシ、
チエニル-C 1～6アルキル、またはチエニルオキシ-C 1～6アルキル（上記のフェニル、フリル、チエニル、シクロアルキルは、1～3個のC 1～6アルキル、C 1～6アルキルオキシ、C 1～6アルキルオキシ-C 1～6アルキル、ニトロ、ハロゲン、トリハロメチル、アミノ、ヒドロキシで置換されていてもよい。）を表わし；R⁵は水素原子またはC 1～6アルキルを表わし；記号

【化3】

は、二重結合または単結合を表わす。ただし、R²が水素原子であるとき、R³が表わすC 1～6アルキレンは1個のヒドロキシで置換されていてもよい。）で示される3、7-ジチアプロスタン酸誘導体、その平衡化合物である8-エピ体との混合物、その非毒性塩、またはそのシクロデキストリン包接化合物。

【請求項2】 R¹がヒドロキシである請求項1記載の化合物。

【請求項3】 R¹がC 1～6アルコキシである請求項1記載の化合物。

【請求項4】 R¹が、式

【化4】 NR⁶R⁷

（式中、R⁶およびR⁷は請求項1記載と同じ意味を表わす。）で示される基である請求項1記載の化合物。

【請求項5】 R⁴が、（i）1～3個のC 1～6アルキルオキシまたはハロゲン原子で置換されているC 1～8アルキル、C 2～8アルケニルまたはC 2～8アルキニルである請求項1記載の化合物。

【請求項6】 R⁴が、（ii）フェニルオキシまたはC 3～7シクロアルキルオキシである請求項1記載の化合物。

【請求項7】 R⁴が、（iii）フリル、フリルオキシ、チエニル、チエニルオキシ、ナフチル、ナフチルオキシ、フタラニルまたはフタラニルオキシである請求項1記載の化合物。

【請求項8】 R⁴が、（iv）1～3個の以下の基で置

換されているフェニル、フェニルオキシ、C 3～7シクロアルキルまたはC 3～7シクロアルキルオキシ；C 1～6アルキル、C 2～6アルケニル、C 2～6アルキニル、C 1～6アルキルオキシ、C 1～6アルキルオキシ-C 1～6アルキル、C 1～6アルキルオキシ-C 1～6アルキルオキシ、C 2～6アルケニルオキシ-C 1～6アルキル、1～3個のヒドロキシで置換されているC 1～6アルキル、1～3個のハロゲン原子で置換されているC 1～6アルキル、C 1～6アルキルチオ、C 1～6アルキルチオ-C 1～6アルキル、C 1～6アルキルチオ-C 1～6アルキルオキシ、C 2～6アルケニルチオ-C 1～6アルキル、C 1～6アルキルスルフォニル、ハロゲン、トリハロメチル、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、C 3～7シクロアルキル、C 3～7シクロアルキルオキシ、C 3～7シクロアルキル-C 1～6アルキル、C 3～7シクロアルキルオキシ-C 1～6アルキル、フェニル、フェニルオキシ、フェニル-C 1～6アルキル、フェニル-C 2～6アルケニル、フェニル-C 2～6アルキニル、フェニルオキシ-C 1～6アルキル、フェニルオキシ-C 2～6アルケニル、フェニルオキシ-C 2～6アルキニル、フリル、フリルオキシ、フリル-C 1～6アルキル、フリルオキシ-C 1～6アルキル、チエニル、チエニルオキシ、チエニル-C 1～6アルキル、またはチエニルオキシ-C 1～6アルキル（上記のフェニル、フリル、チエニル、シクロアルキルは、1～3個のC 1～6アルキル、C 1～6アルキルオキシ、C 1～6アルキルオキシ-C 1～6アルキル、ニトロ、ハロゲン、トリハロメチル、アミノ、ヒドロキシで置換されていてもよい。）である請求項1記載の化合物。

【請求項9】 R⁴が、（v）1～3個の以下の基で置

換されているフリル、フリルオキシ、チエニル、チエニルオキシ、ナフチル、ナフチルオキシ、フタラニルまたはフタラニルオキシ：C1～6アルキル、
C2～6アルケニル、
C2～6アルキニル、
C1～6アルキルオキシ、
C1～6アルキルオキシ-C1～6アルキル、
C1～6アルキルオキシ-C1～6アルキルオキシ、
C2～6アルケニルオキシ-C1～6アルキル、
1～3個のヒドロキシで置換されているC1～6アルキル、
1～3個のハロゲン原子で置換されているC1～6アルキル、
C1～6アルキルチオ、
C1～6アルキルチオ-C1～6アルキル、
C1～6アルキルチオ-C1～6アルキルオキシ、
C2～6アルケニルチオ-C1～6アルキル、
C1～6アルキルスルフォニル、
ハロゲン、
トリハロメチル、
シアノ、
ニトロ、
アミノ、
ヒドロキシ、
C3～7シクロアルキル、
C3～7シクロアルキルオキシ、
C3～7シクロアルキル-C1～6アルキル、
C3～7シクロアルキルオキシ-C1～6アルキル、
フェニル、
フェニルオキシ、
フェニル-C1～6アルキル、
フェニル-C2～6アルケニル、
フェニル-C2～6アルキニル、
フェニルオキシ-C1～6アルキル、
フェニルオキシ-C2～6アルケニル、
フェニルオキシ-C2～6アルキニル、
フリル、
フリルオキシ、
フリル-C1～6アルキル、
フリルオキシ-C1～6アルキル、
チエニル、
チエニルオキシ、
チエニル-C1～6アルキル、またはチエニルオキシ-C1～6アルキル（上記のフェニル、フリル、チエニル、シクロアルキルは、1～3個のC1～6アルキル、C1～6アルキルオキシ、C1～6アルキルオキシ-C1～6アルキル、ニトロ、ハロゲン、トリハロメチル、アミノ、ヒドロキシで置換されていてもよい。）である
請求項1記載の化合物。

【請求項10】 化合物が、(1) 11 α , 15-ジヒ

ドロキシ-9-オキソ-20-メトキシ-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸または(2) 11 α , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-フェニルオキシ-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸またはそれらのメチルエステルである請求項1または5記載の化合物。

【請求項11】 化合物が、11 α , 15 α -ジヒドロキシ-9-オキソ-16-フェニルオキシ-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸またはそのメチルエステルである請求項1または6記載の化合物。

【請求項12】 化合物が、(1) 11 α , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-チエニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸、(2) 11 α , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(2-チエニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸、(3) 11 α , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(2-ナフチル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸または(4) 11 α , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(5-フタラニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸またはそれらのメチルエステルである請求項1または7記載の化合物。

【請求項13】 化合物が、(1) 11 α , 15 α -ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸、(2) 11 α , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(4-メチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸、(3) 11 α , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(4-クロロフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸、(4) 11 α , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(4-メトキシフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸、(5) 11 α , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(2-メチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸、(6) 11 α , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-メトキシフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸、(7) 11 α , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-クロロフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸、(8) 11 α , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-メチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸。

ル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸、(25)
 11 α , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-
 (3, 4-ジメトキシフェニル)-17, 18, 19,
 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-
 エン酸、(26) 11 α , 15-ジヒドロキシ-9-オキ-
 ソ-16- (3-メチル-4-メトキシフェニル)-1-
 7, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロ-
 スト-13E-エン酸、(27) 11 α , 15-ジヒドロ-
 キシ-9-オキソ-16- (3-イソプロピルフェニ-
 ル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチア-
 プロスト-13E-エン酸、(28) 11 α , 15-ジヒドロ-
 キシ-9-オキソ-16- (2, 5-ジメチルフェニル)-
 17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロ-
 スト-13E-エン酸、(29) 11 α , 15-ジヒドロ-
 キシ-9-オキソ-16- (2-メトキシ-5-クロロフェニル)-
 17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロ-
 スト-13E-エン酸、(30) 11 α , 15-ジヒドロ-
 キシ-9-オキソ-16- (5-メトキシ-3-メチルフェニル)-
 17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロ-
 スト-13E-エン酸、(31) 11 α , 15-ジヒドロ-
 キシ-9-オキソ-16- (3-ブロピルフェニル)-
 17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチア-
 プロスト-13E-エン酸、(32) 11 α , 15-ジヒドロ-
 キシ-9-オキソ-16- [3- (2-フリル)
 フェニル]-17, 18, 19, 20-テトラノル-
 3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸、(33) 11 α ,
 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16- (3-メシルフェニル)-
 17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロ-
 スト-13E-エン酸、(34) 11 α , 15-ジヒドロ-
 キシ-9-オキソ-16- (3-エトキシメチルフェニル)-
 17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロ-
 スト-13E-エン酸、(35) 11 α , 15-ジヒドロ-
 キシ-9-オキソ-16- (3-メチルチオメチルフェニル)-
 17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロ-
 スト-13E-エン酸、(36) 11 α , 15-ジヒドロ-
 キシ-9-オキソ-16- (3-ヒドロキシメチルフェニ-
 ル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチア-
 プロスト-13E-エン酸、(37) 11 α , 15-ジヒドロ-
 キシ-9-オキソ-16- [3- (2-メトキシエチル)
 フェニル]-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチア-
 プロスト-13E-エン酸、(38) 11 α , 15-ジヒドロ-
 キシ-9-オキソ-16- [3- (1-メトキシエチル)
 フェニル]-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチア-
 プロスト-13E-エン酸、(39) 11 α , 15-ジヒドロ-
 キシ-9-オキソ-16- (3-フェノキシメチルフェニ-
 ル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチア-
 プロスト-13E-エン酸、(40) 11 α , 15-

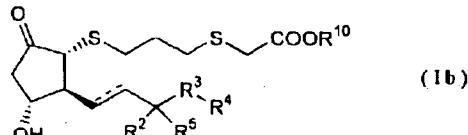
一ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-イソプロピルオキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸、(41) 11 α , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-[3-(2-フルオロエチル)フェニル]-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸、(42) 11 α , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-[3-(2-チエニル)フェニル]-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸、(43) 11 α , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-[3-(1-プロピニル)フェニル]-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸、(44) 11 α , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-ベンジルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸、(45) 11 α , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-メチル-4-ヒドロキシフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸、(46) 11 α , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-シアノフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸、(47) 11 α , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-プロビルオキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸、(48) 11 α , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-フェニルエチニルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸、(49) 11 α , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(4-ヒドロキシフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸、(50) 11 α , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-ヒドロキシフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸、(51) 11 α , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-ビニルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸、(52) 11 α , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-[3-(3-メトキシプロピル)フェニル]-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸、(53) 11 α , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-メトキシ-5-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸、(54) 11 α , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-[3-(2-メトキシプロピル)フェニル]-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸、(55) 11 α , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-メ

トキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスタン酸、(56) 11 α , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-メチル-5-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸、(57) 11 α , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-[3-(2-プロペニルオキシメチル)フェニル]-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸、(58) 11 α , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-シクロヘキシルオキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸、(59) 11 α , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-メチル-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸、(60) 11 α , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-[3-(2-エトキシエチル)フェニル]-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸、(61) 11 α , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-プロピル-4-ヒドロキシフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸または(62) 11 α , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-メトキシメチル-4-ヒドロキシフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸またはそれらのメチルエステルである請求項1または8記載の化合物。

【請求項14】 化合物が、11 α , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(5-メトキシメチルオフエン-2-イル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸またはそのメチルエステルである請求項1または9記載の化合物。

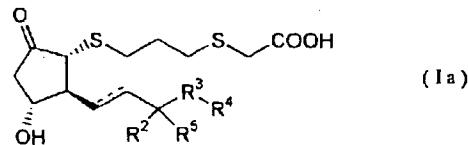
【請求項15】 一般式(Ib)

【化5】



(式中、R¹⁰はC1~6アルキル基を表わし、その他の記号は請求項1と同じ意味を表わす。)で示される化合物を酵素を用いた加水分解反応に付すことを特徴とする一般式(Ia)

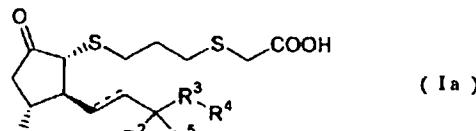
【化6】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物の製造方法。

【請求項 16】 一般式 (Ia)

【化7】

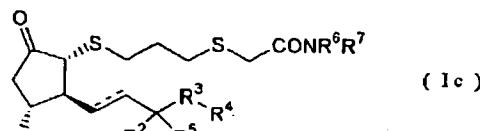


(式中、すべての記号は請求項1と同じ意味を表わす。) で示される化合物と一般式 (III)

【化8】 $\text{HN R}^6 \text{R}^7$

(式中、すべての記号は請求項1と同じ意味を表わす。) で示される化合物をアミド化反応に付すことを特徴とする一般式 (Ic)

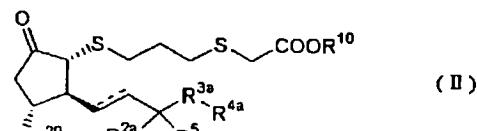
【化9】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物の製造方法。

【請求項 17】 一般式 (II)

【化10】



(式中、 R^{10} はC 1～6アルキルを表わし； R^{2a} は水素原子、または酸性条件で脱離する保護基で保護されたヒドロキシを表わし； R^{20} は酸性条件で脱離する保護基を表わし； R^{3a} は単結合またはC 1～6アルキレンを表わし； R^{4a} は、(i) 1～3個のC 1～6アルキルオキシまたはハロゲン原子で置換されているC 1～8アルキル、C 2～8アルケニルまたはC 2～8アルキニル；

(ii) フェニルオキシまたはC 3～7シクロアルキルオキシ；(iii) フリル、フリルオキシ、チエニル、チエニルオキシ、ナフチル、ナフチルオキシ、フタラニルまたはフタラニルオキシ；(iv) 1～3個の以下の基で置換されているフェニル、フェニルオキシ、C 3～7シクロアルキルまたはC 3～7シクロアルキルオキシ；C 1～6アルキル、C 2～6アルケニル、C 2～6アルキニル、C 1～6アルキルオキシ、C 1～6アルキルオキシ-C 1～6アルキル、C 1～6アルキルオキシ-C 1～6アルキルオキシ、C 2～6アルケニルオキシ-C 1～6アルキル、

酸性条件で脱離する保護基で保護された1～3個のヒドロキシで置換されているC 1～6アルキル、

1～3個のハロゲン原子で置換されているC 1～6アルキル、

C 1～6アルキルチオ、

C 1～6アルキルチオ-C 1～6アルキル、

C 1～6アルキルチオ-C 1～6アルキルオキシ、

C 2～6アルケニルチオ-C 1～6アルキル、

C 1～6アルキルスルfonyl、

ハロゲン、

トリハロメチル、

シアノ、

ニトロ、

酸性条件で脱離する保護基で保護されたアミノ、

酸性条件で脱離する保護基で保護されたヒドロキシ、

C 3～7シクロアルキル、

C 3～7シクロアルキルオキシ、

C 3～7シクロアルキル-C 1～6アルキル、

C 3～7シクロアルキルオキシ-C 1～6アルキル、

フェニル、

フェニルオキシ、

フェニル-C 1～6アルキル、

フェニル-C 2～6アルケニル、

フェニル-C 2～6アルキニル、

フェニルオキシ-C 1～6アルキル、

フェニルオキシ-C 2～6アルケニル、

フェニルオキシ-C 2～6アルキニル、

フリル、

フリルオキシ、

フリル-C 1～6アルキル、

フリルオキシ-C 1～6アルキル、

チエニル、

チエニルオキシ、

チエニル-C 1～6アルキル、またはチエニルオキシ-C 1～6アルキル(上記のフェニル、フリル、チエニル、シクロアルキルは、1～3個のC 1～6アルキル、

C 1～6アルキルオキシ、C 1～6アルキルオキシ-C 1～6アルキル、ニトロ、ハロゲン、トリハロメチル、

酸性条件で脱離する保護基で保護されたアミノ、酸性条件で脱離する保護基で保護されたヒドロキシで置換されていてもよい。)；または(v) 1～3個の以下の基で置換されているフリル、フリルオキシ、チエニル、チエニルオキシ、ナフチル、ナフチルオキシ、フタラニルまたはフタラニルオキシ；C 1～6アルキル、

C 2～6アルケニル、

C 2～6アルキニル、

C 1～6アルキルオキシ、

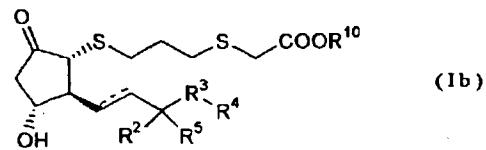
C 1～6アルキルオキシ-C 1～6アルキル、

C 1～6アルキルオキシ-C 1～6アルキルオキシ、

C 2～6アルケニルオキシ-C 1～6アルキル、

酸性条件で脱離する保護基で保護された1～3個のヒドロキシで置換されているC1～6アルキル、
1～3個のハロゲン原子で置換されているC1～6アルキル、
C1～6アルキルチオ、
C1～6アルキルチオ-C1～6アルキル、
C1～6アルキルチオ-C1～6アルキルオキシ、
C2～6アルケニルチオ-C1～6アルキル、
C1～6アルキルスルフォニル、
ハロゲン、
トリハロメチル、
シアノ、
ニトロ、
酸性条件で脱離する保護基で保護されたアミノ、
酸性条件で脱離する保護基で保護されたヒドロキシ、
C3～7シクロアルキル、
C3～7シクロアルキルオキシ、
C3～7シクロアルキル-C1～6アルキル、
C3～7シクロアルキルオキシ-C1～6アルキル、
フェニル、
フェニルオキシ、
フェニル-C1～6アルキル、
フェニル-C2～6アルケニル、
フェニル-C2～6アルキニル、
フェニルオキシ-C1～6アルキル、
フェニルオキシ-C2～6アルケニル、
フェニルオキシ-C2～6アルキニル、
フリル、
フリルオキシ、
フリル-C1～6アルキル、
フリルオキシ-C1～6アルキル、
チエニル、
チエニルオキシ、
チエニル-C1～6アルキル、またはチエニルオキシ-C1～6アルキル（上記のフェニル、フリル、チエニル、シクロアルキルは、1～3個のC1～6アルキル、C1～6アルキルオキシ、C1～6アルキルオキシ-C1～6アルキル、ニトロ、ハロゲン、トリハロメチル、酸性条件で脱離する保護基で保護されたアミノ、酸性条件で脱離する保護基で保護されたヒドロキシで置換されていてもよい。）を表わし、他の記号は請求項1と同じ意味を表わす。ただし、R^{2a}が水素原子であるとき、R^{3a}が表わすC1～6アルキレンは酸性条件で脱離する保護基で保護された1個のヒドロキシで置換されていてもよい。）で示される化合物を酸性条件下、加水分解反応に付することを特徴とする一般式(Ib)

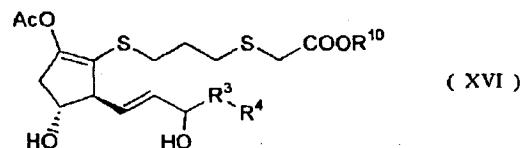
【化11】



（式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物の製造方法。

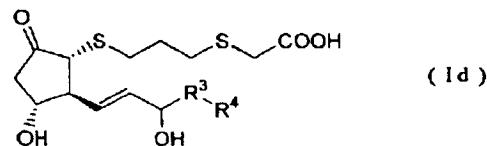
【請求項18】 一般式(XVI)

【化12】



（式中、A_cはアセチル基を表わし、その記号は請求項1と同じ意味を表わす。）で示される化合物を酵素を用いた加水分解反応に付することを特徴とする一般式(Ia)

【化13】



（式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物の製造方法。

【請求項19】 請求項1に記載の一般式(I)で示される3,7-ジチアプロスタン酸誘導体、その平衡化合物である8-エピ体との混合物、その非毒性塩、またはそのシクロデキストリン包接化合物を有効成分として含有する薬剤。

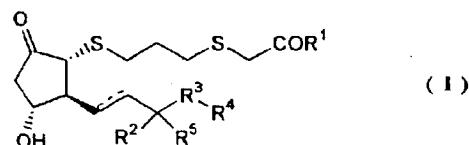
【請求項20】 請求項1に記載の一般式(I)で示される3,7-ジチアプロスタン酸誘導体、その平衡化合物である8-エピ体との混合物、その非毒性塩、またはそのシクロデキストリン包接化合物を有効成分として含有する免疫疾患、喘息、骨形成異常、神経細胞死、肝障害、腎炎、高血圧、心筋虚血、睡眠異常の予防および/または治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、3,7-ジチアプロスタン酸誘導体に関する。さらに詳しくは、(1)一般式(I)

【化14】



（式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。）で示される3,7-ジチアプロスタン酸誘導体、その平衡

化合物である8-エピ体との混合物、その非毒性塩、またはそのシクロデキストリン包接化合物、(2) それらの製造方法および(3) それらを有効成分として含有する薬剤に関する。

【0002】

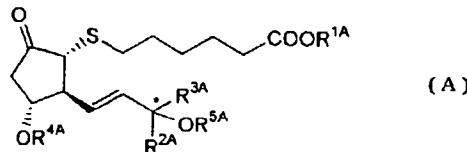
【従来の技術】プロスタグランジンE₂ (PGE₂と略記する。) は、アラキドン酸カスケードの中の代謝産物として知られており、細胞保護作用、子宮収縮、発痛作用、消化管の蠕動運動促進、覚醒作用、睡眠促進作用 (覚醒作用と睡眠促進作用はPGE₂の作用部位により変わる。) 、胃酸分泌抑制作用、血圧降下作用、利尿作用等を有していることが知られている。近年の研究の中で、PGE₂受容体には、それぞれ役割の異なったサブタイプが存在することが分かってきた。現時点で知られているサブタイプは、大別して4つあり、それぞれ、EP1、EP2、EP3、EP4と呼ばれている (Negishi M. et al, J. Lipid Mediators Cell Signalling 12, 379-391 (1995))。本発明者らは、これらの受容体にそれぞれ特異的に結合する化合物を見出すべく、研究を行った結果、本発明化合物がEP4に強く結合することを見出し、本発明を完成了。

【0003】一般式(1)で示される本発明化合物は、サブタイプEP4に対する結合が強いため、免疫疾患 (ALS、多発性硬化症、シェーグレン症候群、慢性間接リューマチ、全身性エリラトマトーデス等の自己免疫疾患、臓器移植後の拒絶反応など)、喘息、骨形成異常、神経細胞死、肝障害、腎炎、高血圧、心筋虚血、睡眠異常などに対する予防および/または治療に有用である。一般式(1)で示される本発明化合物のうち、その他のサブタイプに対し結合が弱いものは、他の作用を発現しないため、副作用の少ない薬剤となる可能性がある。

【0004】一方、PGの7位を硫黄原子に換える化学修飾が行われた化合物は、数多く知られている。例えば、以下の特許出願が挙げられる。特開昭57-108065号には、下記の化合物が血小板凝集阻止剤として有用である旨の開示がある。

一般式(A)

【化15】



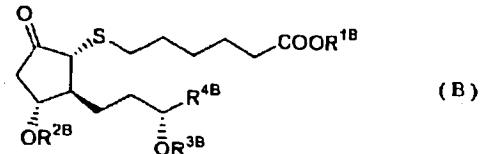
(式中、R^{1A}は水素原子、低級アルキル基、または薬理学的に許容しうる陽イオンを表わし、R^{2A}は水素原子またはメチル基を表わし、R^{3A}は炭素数5~7のアルキル基もしくはシクロアルキル基を表わし、R^{4A}およびR^{5A}は、水素原子またはヒドロキシの保護基を表わす。記号

*は不斉炭素原子を表わし、その立体配置は α 配置または β 配置あるいは両者の任意の割合の混合物である。)で示される7-チアプロスタグランジン誘導体。

【0005】特開昭58-148857号には、下記の化合物が血小板凝集阻止剤として有用である旨の開示がある。

一般式(B)

【化16】

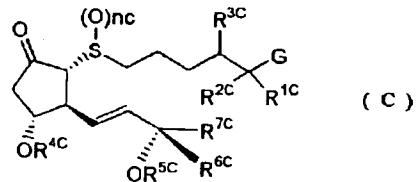


【0006】(式中、R^{1B}は水素原子またはC1~10のアルキル基、5~6員の脂環式基、フェニル基であり、R^{2B}およびR^{3B}は同一もしくは異なり、水素原子またはトリ(C1~C8)炭化水素-シリル基、ヒドロキシの酸素原子と共にアセタール結合を形成する基であり、R^{4B}はC3~C8のアルキル基または5~6員の脂環式基を表わす。)で示される7-チアプロスタグランジン誘導体。

【0007】特開昭58-110562号には、下記の化合物が血管作動を制御する旨の開示がある。

一般式(C)

【化17】



【0008】(式中、Gは-COOR^{8C}、-CONR^{9C}R^{10C}または-CH₂OR^{11C}であり、R^{8C}は水素原子、C1~10アルキル基、置換もしくは非置換のフェニル基、置換もしくは非置換の脂環式基、置換もしくは非置換のフェニル(C1~C3)アルキル基または一当量のカチオンであり、R^{9C}およびR^{10C}は同一もしくは異なり、水素原子、C1~C10アルキル基、置換もしくは非置換のC5~C8の脂環式基、置換もしくは非置換のフェニル基、または置換もしくは非置換のフェニル(C1~C3)アルキル基である。またはR^{9C}とR^{10C}はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって更にヘテロ原子を含有していてもよい5~6員の置換または非置換の環を形成してもよい。R^{11C}は水素原子、C1~C6のアルキル基、置換または非置換のC2~C7のアシル基またはトリ(C1~C6)炭化水素-シリル基またはヒドロキシの酸素原子と共にアセタール結合を形成する基であり；R^{1C}とR^{2C}は同一もしくは異なり、水素原子、ハロゲン原子、メチル基またはエチル基であり、R^{3C}は水素原子であるか、またはR^{1C}と一緒にになって単

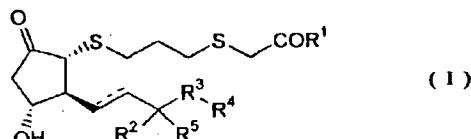
結合を形成していてもよく；R^{4c}とR^{5c}は同一もしくは異なり、水素原子またはトリ（C1～C6）炭化水素シリル基、ヒドロキシの酸素原子と共にアセタール結合を形成する基である。R^{6c}は水素原子、メチル基または保護されていてもよいエチニル基であり；R^{7c}はC3～C8のアルキル基または置換もしくは非置換の5～6員の脂環式基である。n cはOまたは1を表わす。）で示される7-チアプロスタグラジン誘導体。

【0009】一般式（A）および（B）で示される化合物を記載した先行技術には、その目的が血小板凝集抑制であること、PG骨格の7位の炭素原子を硫黄原子に置き換えることにより代謝されにくくなることが記載されている。同様に、一般式（C）で示される化合物を記載した先行技術は、その目的は血管作動の制御であることが記載されている。

【0010】

【発明の開示】本発明は、（1）一般式

【化18】



（式中、R¹は、ヒドロキシ、C1～6アルキルオキシまたは式：

【化19】NR⁶R⁷

（式中、R⁶、R⁷は独立して、水素原子またはC1～6アルキルを表わす。）で示される基を表わし；R²は水素原子またはヒドロキシを表わし；R³は単結合またはC1～6アルキレンを表わし；R⁴は、（i）1～3個のC1～6アルキルオキシまたはハロゲン原子で置換されているC1～8アルキル、C2～8アルケニルまたはC2～8アルキニル、（ii）フェニルオキシまたはC3～7シクロアルキルオキシ、（iii）フリル、フリルオキシ、チエニル、チエニルオキシ、ナフチル、ナフチルオキシ、フタラニルまたはフタラニルオキシ、（iv）1～3個の以下の基で置換されているフェニル、フェニルオキシ、C3～7シクロアルキルまたはC3～7シクロアルキルオキシ：C1～6アルキル、C2～6アルケニル、C2～6アルキニル、C1～6アルキルオキシ、C1～6アルキルオキシ-C1～6アルキル、C1～6アルキルオキシ-C1～6アルキルオキシ、C2～6アルケニルオキシ-C1～6アルキル、1～3個のヒドロキシで置換されているC1～6アルキル、1～3個のハロゲン原子で置換されているC1～6アルキル、C1～6アルキルチオ、C1～6アルキルチオ-C1～6アルキル、C1～6アルキルチオ-C1～6アルキルオキシ、C2～6アルケニルチオ-C1～6アルキル、C1～6アルキルスルフォニル、ハロゲン、トリハロメチル、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、C3～7シクロアルキル、C3～7シクロアルキルオキシ、C3～7シクロアルキル-C1～6アルキル、C3～7シクロアルキルオキシ-C1～6アルキル、フェニル、フェニルオキシ、フェニル-C1～6アルキル、フェニル-C2～6アルケニル、フェニル-C2～6アルキニル、フェニルオキシ-C1～6アルキル、フェニルオキシ-C2～6アルキニル、フリル、フリルオキシ、フリル-C1～6アルキル、フリルオキシ-C1～6アルキル、チエニル、チエニルオキシ、チエニル-C1～6アルキル、またはチエニルオキシ-C1～6アルキル（上記のフェニル、フリル、チエニル、シクロアルキルは、1～3個のC1～6アルキル、C1～6アルキルオキシ、C1～6アルキルオキシ-C1～6アルキル、ニトロ、ハロゲン、トリハロメチル、アミノ、ヒドロキシで置換されていてもよい。）を表わし；R⁵は水素原子またはC1～6アルキルを表わし；記号

ルキル、C3～7シクロアルキルオキシ、C3～7シクロアルキル-C1～6アルキル、C3～7シクロアルキルオキシ-C1～6アルキル、フェニル、フェニルオキシ、フェニル-C1～6アルキル、フェニル-C2～6アルケニル、フェニル-C2～6アルキニル、フェニルオキシ-C1～6アルキル、フェニルオキシ-C2～6アルキニル、フリル、フリルオキシ、フリル-C1～6アルキル、フリルオキシ-C1～6アルキル、チエニル、チエニルオキシ、チエニル-C1～6アルキル、またはチエニルオキシ-C1～6アルキル（上記のフェニル、フリル、チエニル、シクロアルキルは、1～3個のC1～6アルキル、C1～6アルキルオキシ-C1～6アルキル、ニトロ、ハロゲン、トリハロメチル、アミノ、ヒドロキシで置換されていてもよい。）；または（v）1～3個の以下の基で置換されているフリル、フリルオキシ、チエニル、チエニルオキシ、ナフチル、ナフチルオキシ、フタラニルまたはフタラニルオキシ：C1～6アルキル、C2～6アルケニル、C2～6アルキニル、C1～6アルキルオキシ-C1～6アルキル、C1～6アルキルオキシ-C1～6アルキル、C2～6アルケニルオキシ-C1～6アルキル、C2～6アルケニルオキシ-C1～6アルキル、1～3個のヒドロキシで置換されているC1～6アルキル、1～3個のハロゲン原子で置換されているC1～6アルキル、C1～6アルキルチオ、C1～6アルキルチオ-C1～6アルキル、C1～6アルキルチオ-C1～6アルキルオキシ、C2～6アルケニルチオ-C1～6アルキル、C1～6アルキルスルフォニル、ハロゲン、トリハロメチル、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、C3～7シクロアルキル、C3～7シクロアルキルオキシ、C3～7シクロアルキル-C1～6アルキル、C3～7シクロアルキルオキシ-C1～6アルキル、フェニル、フェニルオキシ、フェニル-C1～6アルキル、フェニル-C2～6アルケニル、フェニルオキシ-C1～6アルキル、フェニルオキシ-C2～6アルケニル、フリル、フリルオキシ、フリル-C1～6アルキル、フリルオキシ-C1～6アルキル、チエニル、チエニルオキシ、チエニル-C1～6アルキル、またはチエニルオキシ-C1～6アルキル（上記のフェニル、フリル、チエニル、シクロアルキルは、1～3個のC1～6アルキル、C1～6アルキルオキシ、C1～6アルキルオキシ-C1～6アルキル、ニトロ、ハロゲン、トリハロメチル、アミノ、ヒドロキシで置換されていてもよい。）を表わし；

【化20】

は、二重結合または単結合を表わす。ただし、R²が水

素原子であるとき、R³が表わすC 1～6アルキレンは1個のヒドロキシで置換されていてもよい。)で示される3, 7-ジチアプロスタン酸誘導体、その平衡化合物である8-エピ体との混合物、その非毒性塩、またはそのシクロデキストリン包接化合物、(2)それらの製造方法、および(3)それらを有効成分として含有する薬剤に関する。

【0011】一般式(I)中、R⁴中のC 1～8アルキルとは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ベンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルおよびこれらの異性体を意味する。一般式(I)中、R¹およびR⁴中、R⁵、R⁶、R⁷および後記のR¹⁰が表わすC 1～6アルキルとは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ベンチル、ヘキシルおよびこれらの異性体を意味する。一般式(I)中、R⁴中のC 2～8アルケニルとは、ビニル、プロペニル、ブテニル、ベンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル基およびこれらの異性体を意味する。一般式(I)中、R⁴中のC 2～6アルケニルとは、ビニル、プロペニル、ブテニル、ベンテニル、ヘキセニル基およびこれらの異性体を意味する。一般式(I)中、R⁴中のC 2～8アルキニルとは、エチニル、プロピニル、ブチニル、ベンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル基およびこれらの異性体を意味する。一般式(I)中、R⁴中のC 2～6アルキニルとはエチニル、プロピニル、ブチニル、ベンチニル、ヘキシニル基およびこれらの異性体を意味する。一般式(I)中、R³が表わすC 1～6アルキレンとは、メチレン、ジメチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ベンタメチレン、ヘキサメチレンおよびこれらの異性体を意味する。一般式(I)中、R⁴中のC 3～7シクロアルキルとは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル基を意味する。一般式(I)中、R⁴中のハロゲン、トリハロメチル中のハロゲンとは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を意味する。

【0012】本明細書においては、当業者にとって明らかなように記号

【化21】

は二重結合または単結合であることを表わし、特に断わらない限り、

【化22】

は紙面の手前に結合していることを表わし、
【化23】

は紙面の向こう側に結合していることを表わし、
【化24】

または

【化25】

はこれらの混合物またはどちらでもよいことを表わす。

【0013】本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル基、アルキレン基には直鎖のものおよび分岐鎖のものが含まれる。さらに二重結合、環、縮合環における異性体(E、Z、シス、トランス体)、不斉炭素の存在等による異性体(R、S体、 α 、 β 体、エナンチオマー、ジアステレオマー)、旋光性を有する光学異性体(D、L、d、l体)、クロマトグラフィー分離による極性体(高極性体、低極性体)、平衡化合物、これらの任意の割合の化合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。

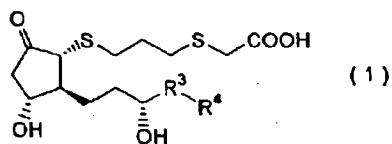
【0014】本発明化合物中、R²がヒドロキシを表わす化合物においては、プロスタグラジンの天然型である α -配置が好ましい。また、本発明化合物は、8位が α であるが、当業者にとって明らかのように、これらの8 α の化合物は、8 β 化合物(8-エピ体)と平衡関係にある。そのため、一般式(I)で示される化合物は、8 α 化合物とそのアイソマーである8 β 化合物の混合物を示している。

【0015】一般式(I)で示される本発明化合物中、好ましい化合物としては、実施例に記載した化合物および以下の表1～7に示す化合物と相当するエステルおよびアミドが挙げられる。表中、Meはメチル基を表わす。

【0016】

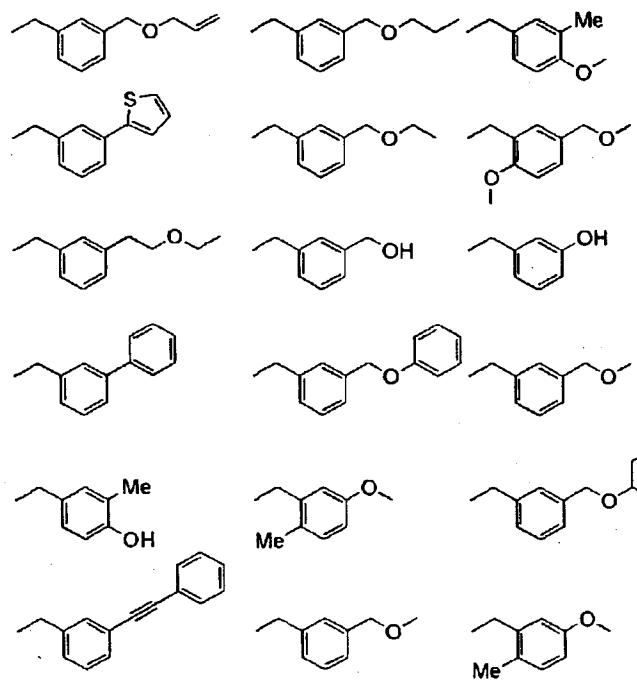
【表1】

表 1



(1)

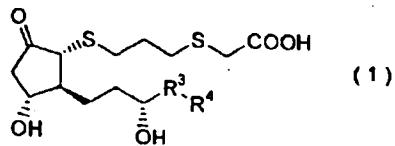
$-R^3-R^4$



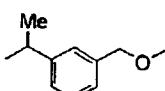
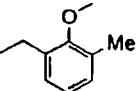
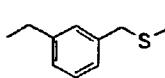
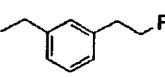
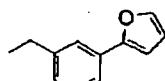
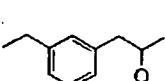
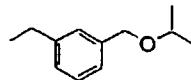
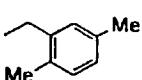
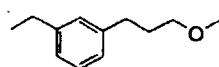
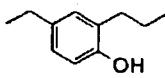
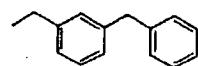
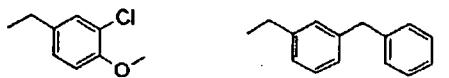
【0017】

【表2】

表1 (つづき)



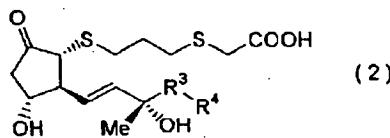
$-R^3-R^4$



【0018】

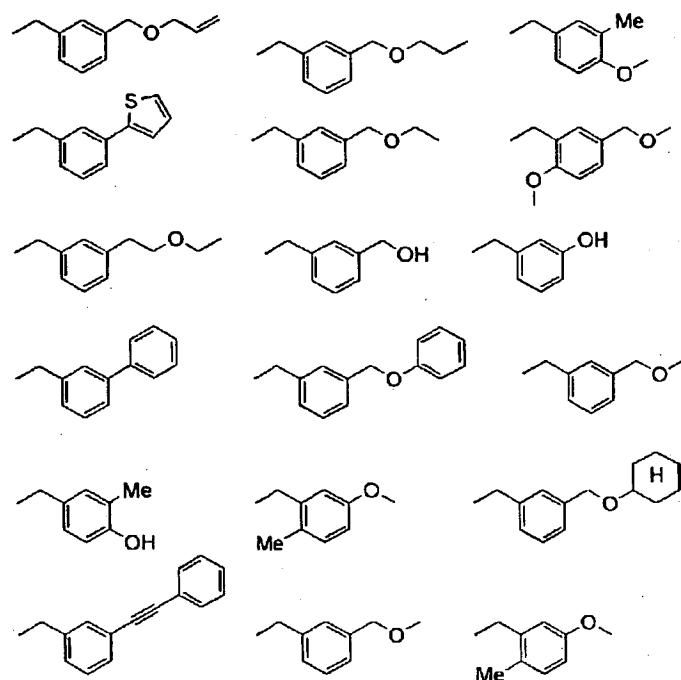
【表3】

表 2



(2)

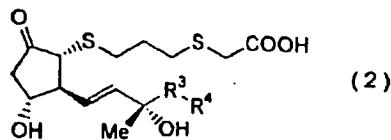
$-R^3-R^4$



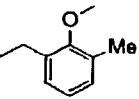
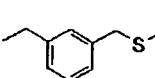
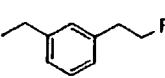
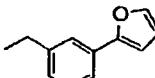
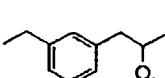
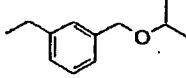
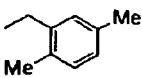
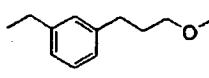
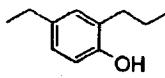
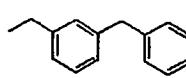
【0019】

【表4】

表2 (つづき)



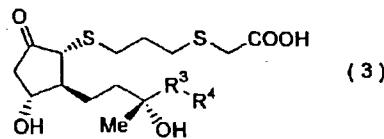
$-R^3-R^4$



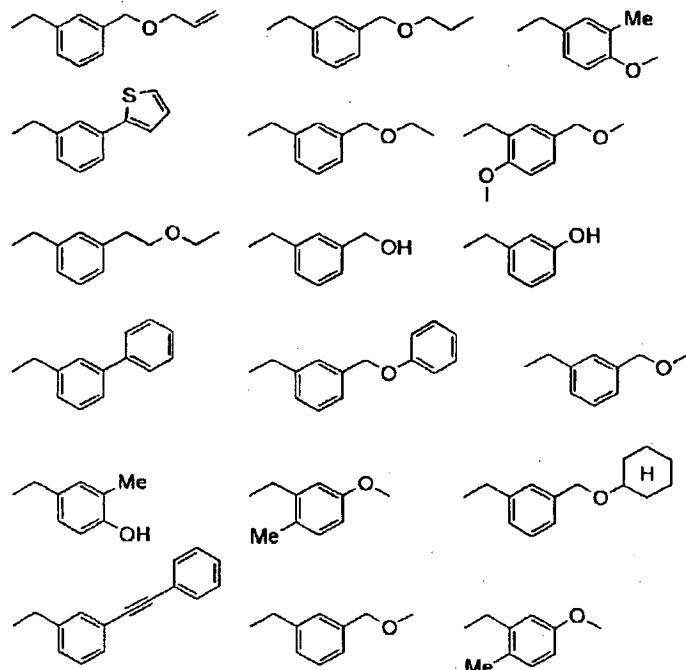
【0020】

【表5】

表 3



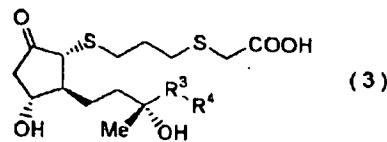
$-R^3-R^4$



【0021】

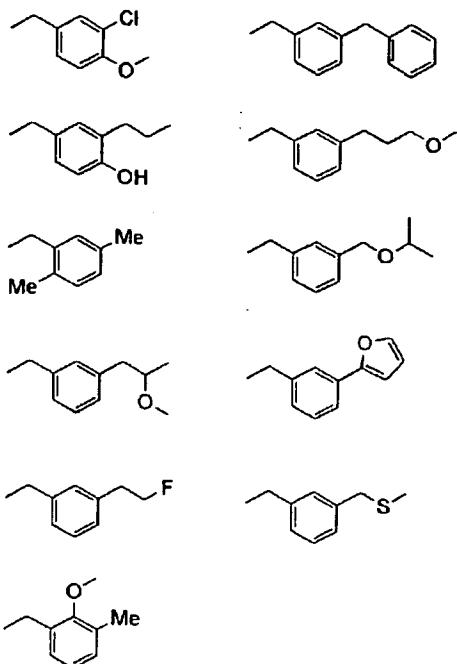
【表6】

表3 (つづき)



(3)

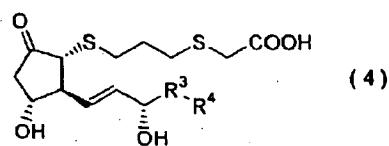
$-R^3-R^4$



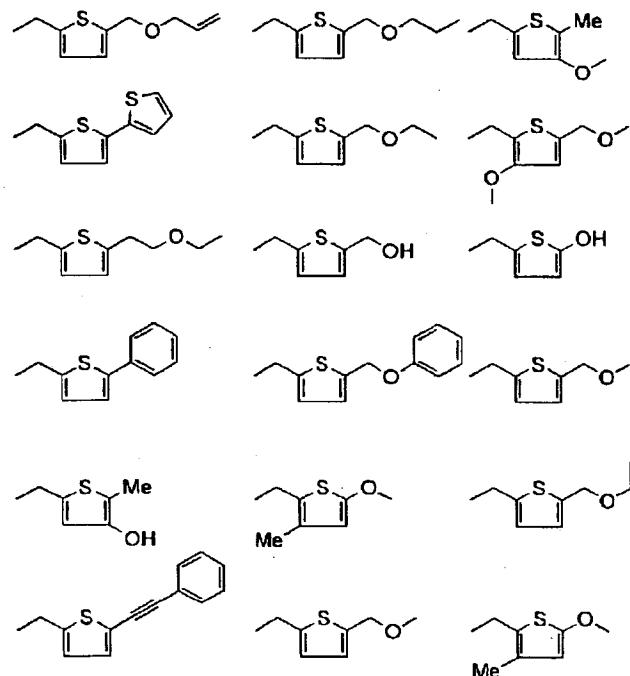
【0022】

【表7】

表 4



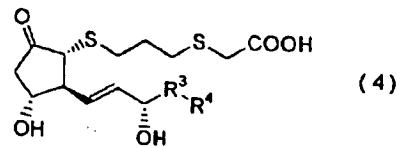
$-R^3-R^4$



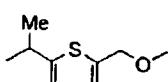
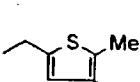
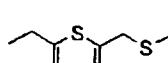
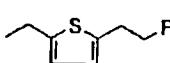
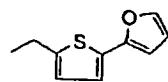
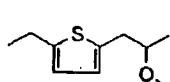
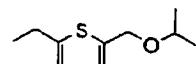
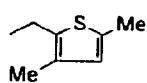
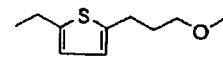
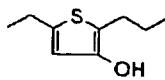
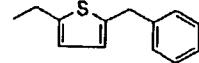
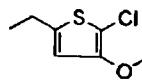
【0023】

【表8】

表4 (つづき)



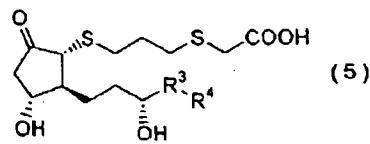
$-R^3-R^4$



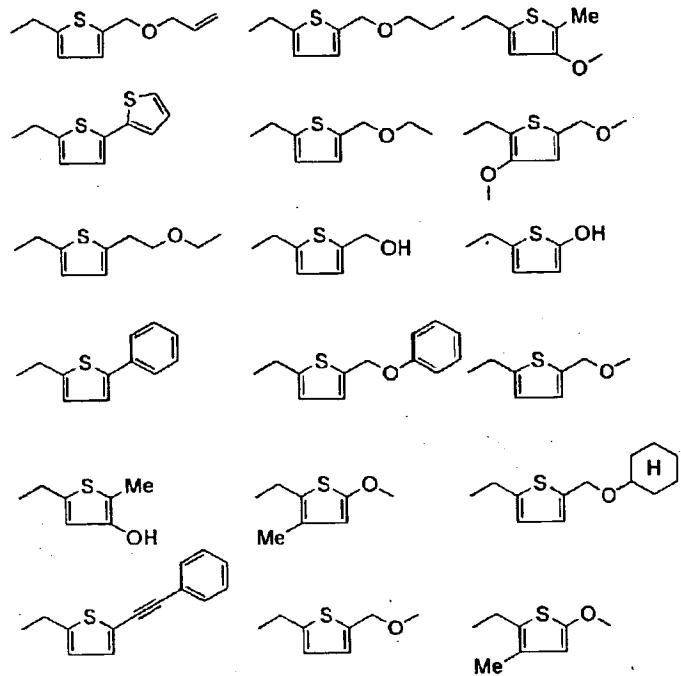
【0024】

【表9】

表 5



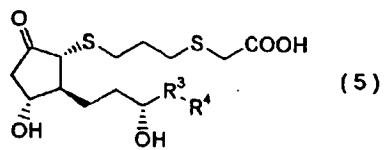
-R³-R⁴



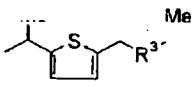
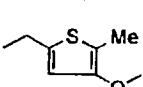
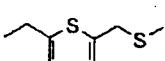
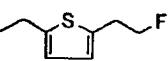
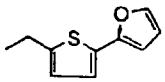
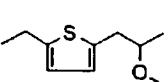
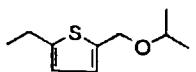
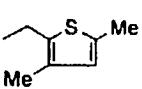
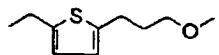
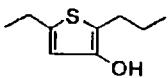
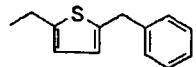
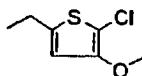
【0025】

【表10】

表5 (つづき)



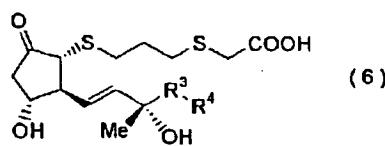
-R³-R⁴



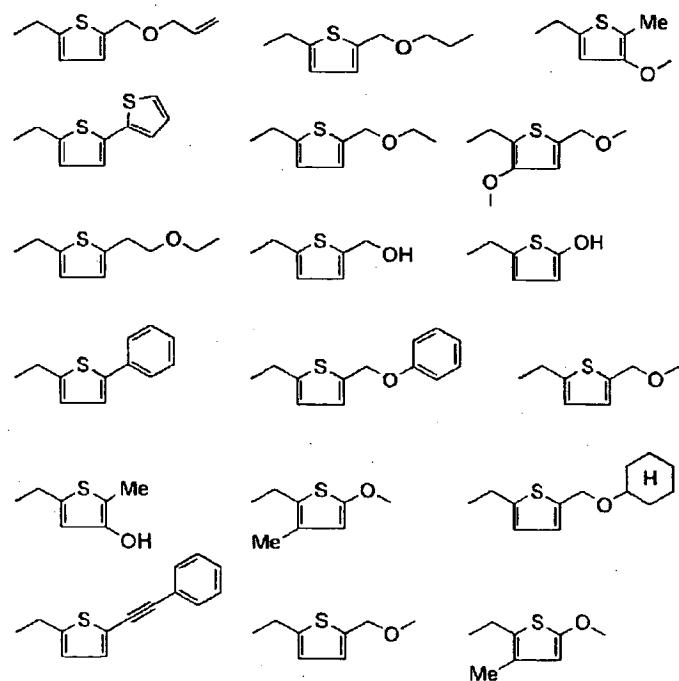
【0026】

【表11】

表 6



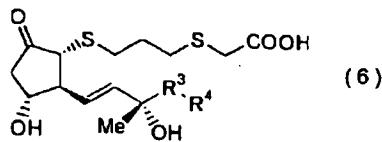
$-R^3-R^4$



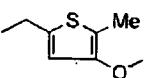
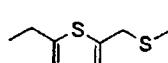
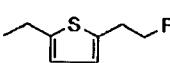
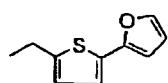
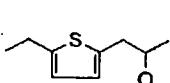
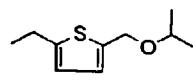
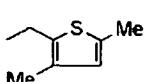
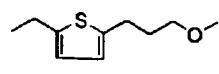
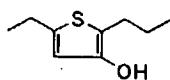
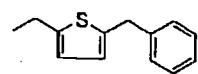
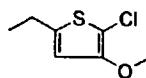
【0027】

【表 12】

表6 (つづき)



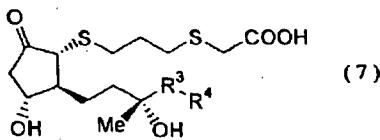
$-R^3-R^4$



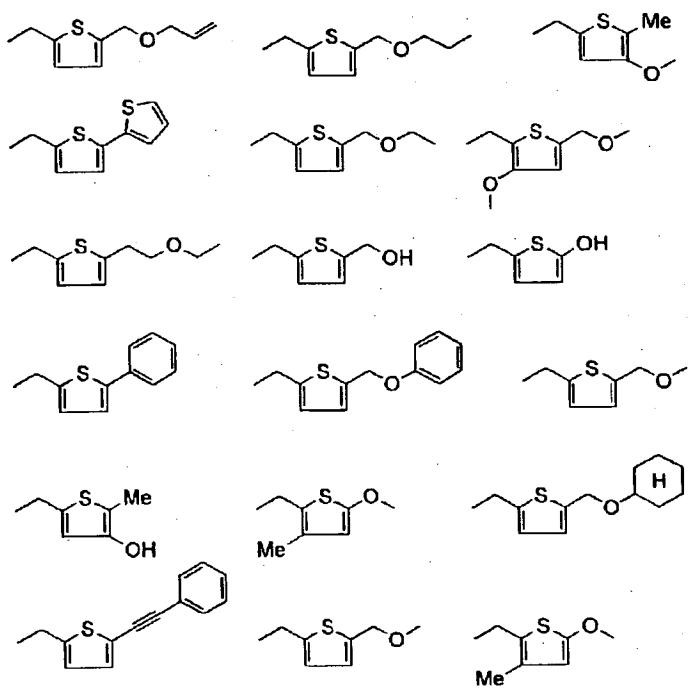
【0028】

【表13】

表 7



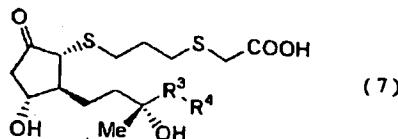
$-R^3-R^4$



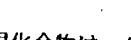
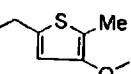
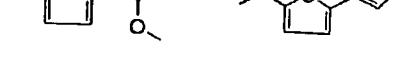
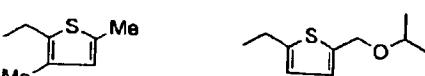
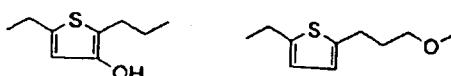
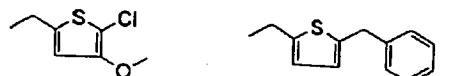
【0029】

【表 14】

表7 (つづき)



$-R^3-R^4$



【0030】

【塩】一般式 (I) で示される本発明化合物は、公知の方法で相当する塩に変換される。塩は毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な塩として、アルカリ金属(カリウム、ナトリウム等)の塩、アルカリ土類金属(カルシウム、マグネシウム等)の塩、アンモニウム塩、薬学的に許容される有機アミン(テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェニルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等)の塩が挙げられる。

【0031】

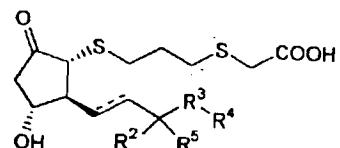
【シクロデキストリン包接化合物】式 (I) で示される3, 7-ジチアプロスタン酸誘導体は、 α -、 β -あるいは γ -シクロデキストリン、あるいはこれらの混合物を用いて、特公昭50-3362号、同52-31404号または同61-52146号明細書記載の方法を用いることによりシクロデ

キストリン包接化合物に変換することができる。シクロデキストリン包接化合物に変換することにより、安定性が増大し、また水溶性が大きくなるため、薬剤として使用する際好都合である。

【0032】

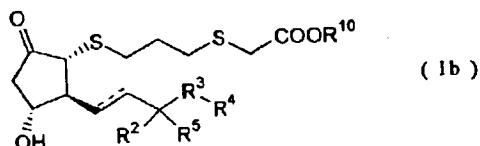
【本発明化合物の製造方法】(1) 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、一般式 (Ia)

【化26】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、式 (Ib)

【化27】

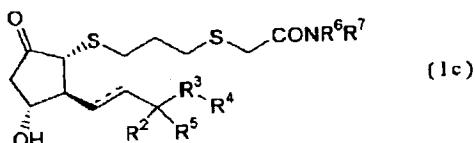


(式中、R¹⁰はC 1～6アルキル基を表わし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を酵素を用いた加水分解により、製造することができる。

【0033】酵素を用いた加水分解は公知であり、例えば、水と混和しうる有機溶媒(エタノール、ジメチルスルフォキシド等)と水の混合溶液中、緩衝液の存在下または非存在下、エステル分解酵素(エステラーゼ、リバーゼ等)を用いて、0～50℃で行なわれる。

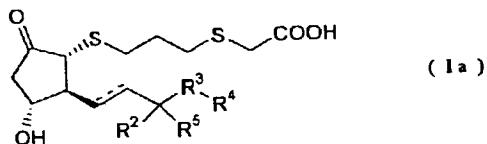
【0034】(2)一般式(I)で示される本発明化合物のうち、一般式(Ic)

【化28】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、一般式(Ia)

【化29】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物と一般式(III)

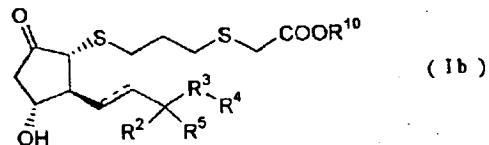
【化30】HNR⁶R⁷

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物をアミド化反応に付すことにより製造することができる。

【0035】アミド化反応は公知であり、例えば、不活性有機溶媒(テトラヒドロフラン(THF)、塩化メチレン、ベンゼン、アセトン、アセトニトリルまたはこれらの混合溶媒等)中、三級アミン(ジメチルアミノピリジン、ピリジン、トリエチルアミン等)の存在下または非存在下、縮合剤(1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド(EDC)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)等)を用いて、0～50℃で行なわれる。

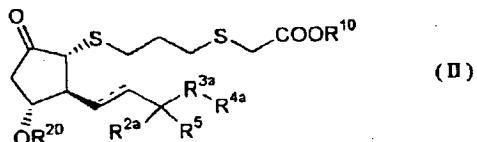
【0036】(3)一般式(I)で示される本発明化合物のうち、一般式(Ib)

【化31】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、一般式(Ib)

【化32】



(式中、R¹⁰は前記と同じ意味を表わし、R^{2a}は水素原子、または酸性条件で脱離する保護基で保護されたヒドロキシを表わし；R²⁰は酸性条件で脱離する保護基を表わし；R^{3a}は単結合またはC 1～6アルキレンを表わし；R^{4a}は、(i)1～3個のC 1～6アルキルオキシまたはハロゲン原子で置換されているC 1～8アルキル、C 2～8アルケニルまたはC 2～8アルキニル、

(ii)フェニルオキシまたはC 3～7シクロアルキルオキシ、(iii)フリル、フリルオキシ、チエニル、チエニルオキシ、ナフチル、ナフチルオキシ、フタラニルまたはフタラニルオキシ、(iv)1～3個の以下の基で置換されているフェニル、フェニルオキシ、C 3～7シクロアルキルまたはC 3～7シクロアルキルオキシ：C 1～6アルキル、C 2～6アルケニル、C 2～6アルキニル、C 1～6アルキルオキシ、C 1～6アルキルオキシ-C 1～6アルキル、C 1～6アルキルオキシ-C 1～6アルキル、1～3個のハロゲン原子で置換されているC 1～6アルキル、C 1～6アルキルチオ、C 1～6アルキルチオ-C 1～6アルキル、C 1～6アルキルチオ-C 1～6アルキルオキシ、C 2～6アルケニルチオ-C 1～6アルキル、C 1～6アルキルスルfonyl、ハロゲン、トリハロメチル、シアノ、ニトロ、酸性条件で脱離する保護基で保護されたアミノ、酸性条件で脱離する保護基で保護されたヒドロキシ、C 3～7シクロアルキル、C 3～7シクロアルキルオキシ、C 3～7シクロアルキル-C 1～6アルキル、C 3～7シクロアルキルオキシ-C 1～6アルキル、フェニル、フェニルオキシ、フェニル-C 1～6アルキル、フェニル-C 2～6アルケニル、フェニル-C 2～6アルキニル、フェニルオキシ-C 1～6アルキル、フェニルオキシ-C 2～6アルキニル、フリル、フリルオキシ、フリル-C 1～6アルキル、フリルオキシ-C 1～6アルキル、チエニル、チエニルオキシ、チエニル-C 1～6アルキル、またはチエニルオキシ-C 1

～6アルキル（上記のフェニル、フリル、チエニル、シクロアルキルは、1～3個のC1～6アルキル、C1～6アルキルオキシ、C1～6アルキルオキシ-C1～6アルキル、ニトロ、ハロゲン、トリハロメチル、酸性条件で脱離する保護基で保護されたアミノ、酸性条件で脱離する保護基で保護されたヒドロキシで置換されていてもよい。）；または（v）1～3個の以下の基で置換されているフリル、フリルオキシ、チエニル、チエニルオキシ、ナフチル、ナフチルオキシ、フタラニルまたはフタラニルオキシ：C1～6アルキル、C2～6アルケニル、C2～6アルキニル、C1～6アルキルオキシ、C1～6アルキルオキシ-C1～6アルキル、C1～6アルキルオキシ-C1～6アルキルオキシ、C2～6アルケニルオキシ-C1～6アルキル、酸性条件で脱離する保護基で保護された1～3個のヒドロキシで置換されているC1～6アルキル、1～3個のハロゲン原子で置換されているC1～6アルキル、C1～6アルキルチオ、C1～6アルキルチオ-C1～6アルキル、C1～6アルキルチオ-C1～6アルキルオキシ、C2～6アルケニルチオ-C1～6アルキル、C1～6アルキルスルフオニル、ハロゲン、トリハロメチル、シアノ、ニトロ、酸性条件で脱離する保護基で保護されたアミノ、酸性条件で脱離する保護基で保護されたヒドロキシ、C3～7シクロアルキル、C3～7シクロアルキルオキシ、C3～7シクロアルキル-C1～6アルキル、C3～7シクロアルキルオキシ-C1～6アルキル、フェニル、フェニルオキシ、フェニル-C1～6アルキル、フェニル-C2～6アルケニル、フェニル-C2～6アルキニル、フェニルオキシ-C1～6アルキル、フェニルオキシ-C2～6アルキニル、フリル、フリルオキシ、フリル-C1～6アルキル、

ル、フリルオキシ-C1～6アルキル、チエニル、チエニルオキシ、チエニル-C1～6アルキル、またはチエニルオキシ-C1～6アルキル（上記のフェニル、フリル、チエニル、シクロアルキルは、1～3個のC1～6アルキル、C1～6アルキルオキシ、C1～6アルキルオキシ-C1～6アルキル、ニトロ、ハロゲン、トリハロメチル、酸性条件で脱離する保護基で保護されたアミノ、酸性条件で脱離する保護基で保護されたヒドロキシで置換されていてもよい。）を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。ただし、R^{2a}が水素原子であるとき、R^{3a}が表わすC1～6アルキレンは酸性条件で脱離する保護基で保護された1個のヒドロキシで置換されていてもよい。）で示される化合物を酸性条件下、加水分解することにより製造することができる。

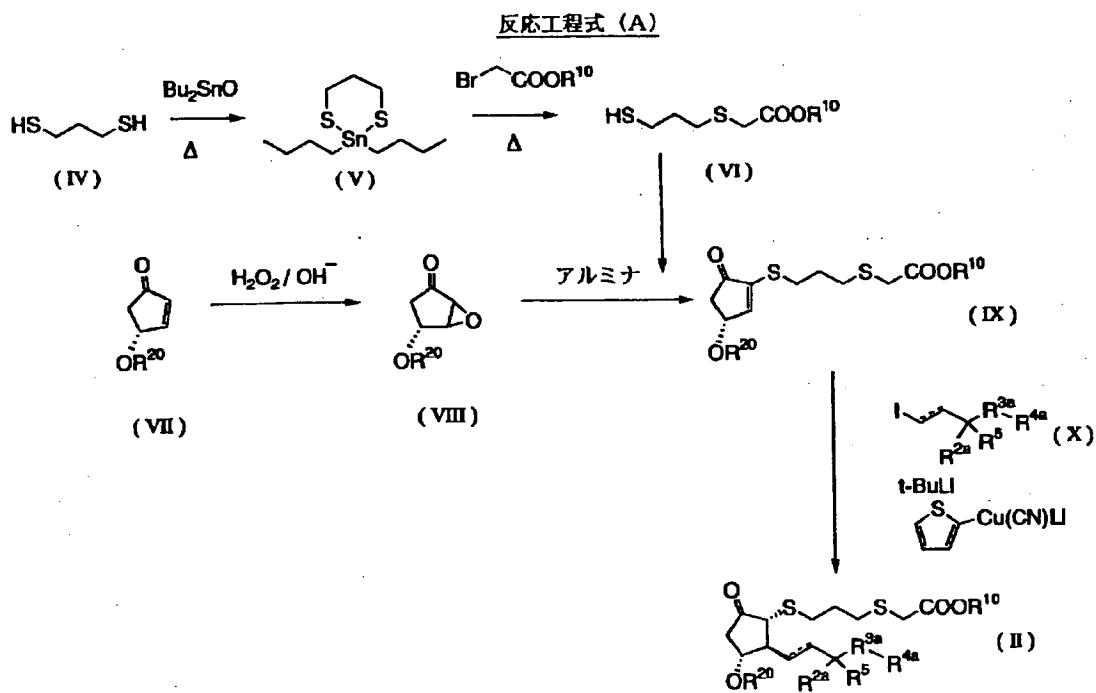
【0037】酸性条件下で脱離するヒドロキシ基、アミノ基の保護基としては、それぞれ例えば、t-ブチルジメチルシリル、トリフェニルメチル、t-ブチルオキシカルボニル基等が挙げられる。

【0038】酸性条件下での加水分解は公知であり、例えば水と混和しうる有機溶媒（THF、メタノール、エタノール、ジメトキシエタン、アセトニトリルまたはこれらの混合溶媒等）中、無機酸（例えば、塩酸、リ核酸、フッ化水素酸、フッ化水素-ビリジン錯体等）、または有機酸（酢酸、トシリ酸、トリクロロ酢酸）を用いて、0～50℃の温度で行なわれる。

【0039】一般式（II）で示される化合物は、反応工程式（A）に従って製造することができる。反応工程式中、Buはn-ブチル基、t-Buはt-ブチル基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。

【0040】

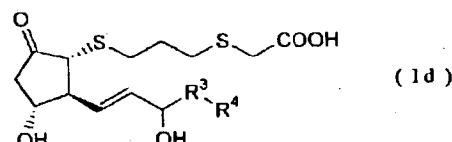
【化33】



【0041】(4) 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、1・3～1・4位が二重結合であり、R²がヒドロキシであり、R⁵が水素原子である一般式 (Id) で示される化合物は、上記の方法以外に、以下の方法によつても製造することができる。

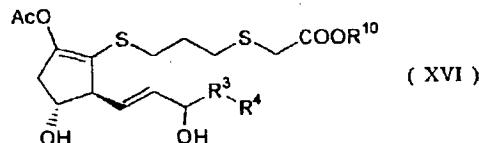
【0042】すなわち、一般式 (Id)

【化34】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、一般式 (XVI)

【化35】



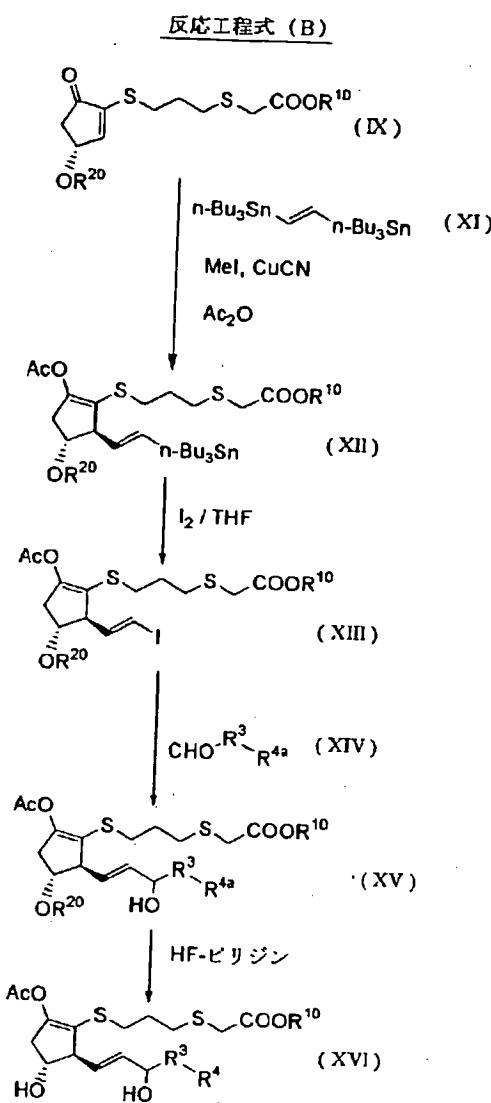
(式中、A c はアセチル基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を、酵素を用いた加水分解反応に付すことにより製造することができる。

【0043】酵素を用いた加水分解反応は公知であり、例えば、水と混和しうる有機溶媒 (DMSO、エタノール等) 中、緩衝液 (リン酸バッファー等) の存在下もしくは非存在下、酵素 (リパーゼ、エステラーゼ等) を用いて、0～50°Cで行なわれる。

【0044】一般式 (XVI) で示される化合物は、以下の反応工程式 (B) に従つて製造することができる。

【0045】

【化36】



反応工程式中、A c はアセチル基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。

【0046】本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の精製手段、例えば常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、あるいはカラムクロマトグラフィー、または洗浄、再結

晶等の方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行なってよいし、いくつかの反応終了後に行なつてもよい。

【0047】

【出発物質および試薬】本発明で用いる出発物質および試薬は、それ自体公知であるかまたは公知の方法により製造することができる。

【0048】

【本発明化合物の薬理活性】一般式 (I) で示される本発明化合物は、PGE₂受容体のサブタイプであるEP4受容体に強く結合し、作用する。例えば、実験室の実験では、プロスタノイドレセプターサブタイプ発現細胞を用いた受容体結合実験により、これらを確認した。

【0049】(i) プロスタノイドレセプターサブタイプ発現細胞を用いた受容体結合実験スギモト (Sugimoto) らの方法 [J. Biol. Chem. 267, 6463-6466 (1992)] に準じて、プロスタノイドレセプターサブタイプ (マウスEP3α、EP4) をそれぞれ発現したCHO細胞を調製し、膜標品とした。調製した膜画分 (0.5mg/m1)、³H-PGE₂を含む反応液 (200μl) を室温で1時間インキュベートした。反応を氷冷バッファー (3m1) で停止し、減圧下吸引ろ過して結合した³H-PGE₂をガラスフィルター (GF/B) にトラップし、結合放射活性を液体シンチレーターで測定した。

【0050】K_d値とB_{max}値は、Scatchard plotsから求めた [Ann. N. Y. Acad. Sci. 51, 660 (1949)]。非特異的結合は過剰量 (2.5μM) の非標識PGE₂の存在下での結合として求めた。本発明化合物による³H-PGE₂結合阻害作用の測定は、³H-PGE₂ (2.5nM) および本発明化合物を各種濃度で添加して行なった。なお、反応にはすべて次のバッファーを用いた。

バッファー：リン酸カリウム (pH6.0, 10mM), EDTA (1mM), MgCl₂ (10mM), NaCl (0.1M)。

各化合物の解離定数K_i (μM) は次式により求めた。

【0051】

【数1】K_i = IC₅₀ / (1 + ([C] / K_d))
結果を、表8に示す。

【0052】

【表15】

表 8

実施例番号 (高極性体)	解離定数 Ki (μM) EP3α	解離定数 Ki (μM) EP4
2	1.2	0.0097
2(f)	0.51	0.0099
2(l)	2.2	0.011
2(r)	0.97	0.001
2(ii)	0.25	0.0028
2(rr)	1.9	0.0042
2(tt)	0.9	0.0065
2(bbb)	0.23	0.0003
2(III)	6.2	0.0014
2(mmm)	>10	0.04

【0053】

【毒性】一般式(1)で示される本発明化合物の毒性は十分に低いものであり、医薬品として使用するために十分安全であることが確認された。

【0054】

【医薬品への適用】一般式(1)で示される本発明化合物は、PGE₂受容体に結合し、作用を示すため有用である。とりわけ、サブタイプEP4に対する結合が強いため、免疫疾患(ALS、多発性硬化症、シェーグレン症候群、慢性関節リューマチ、全身性エリテマトーデス等の自己免疫疾患、臓器移植後の拒絶反応など)、喘息、骨形成異常、神経細胞死、肝障害、腎炎、高血圧、心筋虚血、睡眠異常などに対する予防および/または治療に有用である。一般式(1)で示される本発明化合物のうち、EP4以外のサブタイプに対する結合が弱いものは、他の作用を発現しないため、副作用の少ない薬剤となる可能性がある。一般式(1)で示される本発明化合物、その非毒性の塩またはそのCD包接化合物を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

【0055】投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人当たり、一回につき、1 μgから100 mgの範囲で一日一回から数回経口投与されるか、または成人一人当たり、一回につき、0.1 μgから10 mgの範囲で一日一回から数回非経口投与(好ましくは、静脈内投与)されるか、または一日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。もちろん前記したように、投与量は種々の条件により変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて投与の必要な場合もある。

【0056】本発明化合物を投与する際には、経口投与のための固体組成物、液体組成物およびその他の組成物、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等として用いられる。経口投与のための固体組成物には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

れる。

【0057】このような固体組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、少なくともひとつの不活性な希釈剤、例えばラクトース、マンニトール、マンニット、グルコース、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミニウムマグネシウムと混和される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加物、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤、繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、グルタミン酸またはアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有してもよい。錠剤または丸剤は必要により白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースフタレートなどの胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被膜していてもよいし、また2以上の層で被膜していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも含まれる。

【0058】経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液体組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる不活性な希釈剤(例えば、精製水、エタノール)に含有される。この組成物は、不活性な希釈剤以外に湿润剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有してもよい。経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、それ自体公知の方法により処方されるスプレー剤が含まれる。この組成物は不活性な希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような安定化剤、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第2,868,691号および同第3,095,355号明細書に詳しく記載されている。

【0059】本発明による非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性または非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水および生理食塩水が含まれる。非水性の

溶剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80（登録商標）等がある。このような組成物は、さらに防腐剤、潤滑剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤を含んでいてもよい。これらはバクテリア保留フィルターを通すろ過、殺菌剤の配合または照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶媒に溶解して使用することもできる。

【0060】非経口投与のためその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される外用液剤、軟膏、塗布剤、直腸内投与のための坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

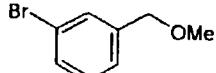
【0061】

【参考例および実施例】以下、参考例および実施例によって、本発明を詳述するが、本発明は、これらに限定されるものではない。クロマトグラフィーによる分離の箇所に示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表す。特別な記載がない場合、NMRは重クロロホルム溶液中で測定している。化学式中、Trはトリフェニルメチル基、THPはテトラヒドロピラニル基、TBSはt-ブチルジメチルシリル基、Etはエチル基を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。

【0062】参考例1

1-ブロモ-3-メトキシメチルベンゼン

【化37】



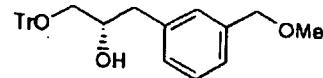
【0063】3-ブロモベンジルブロマイド（15.0 g, 60 mmol）のメタノール-ジメトキシエタン（DM E）溶液（30 ml + 10 ml）に氷冷下でナトリウムメチラート（4.9 g, 90 mmol）を加えて、室温で1時間攪拌した後、反応混合物を水に注いだ。反応混合物をエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去して、下記物性値を有する標題化合物（12.1 g, 100%）を得た。

TLC: Rf 0.74 (酢酸エチル:ヘキサン = 1:4);
NMR: δ 7.50 (s, 1H), 7.42 (dt, J=8, 2Hz, 1H), 7.3-7.2 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.40 (s, 3H)。

【0064】参考例2

(2S)-3-(3-メトキシメチルフェニル)-1-トリフェニルメトキシプロパン-2-オール

【化38】



【0065】マグネシウム片（1.41 g, 5.8 mmol）を真空下加熱乾燥し、無水THF（30 ml）とジブロモエタン（数滴）を加えた。参考例1で製造した化合物（9.65 g, 4.8 mmol）の無水THF溶液（30 ml）を45分間かけて滴下し、得られた溶液をヨウ化銅（0.76 g, 4 mmol）の無水THF懸濁溶液（30 ml）に氷冷下で加え、30分間攪拌した。これにS-(-)-グリシデイルトリチルエーテル（12.7 g, 40 mmol）の無水THF溶液（30 ml）を加え、1時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液に注いだ。混合液を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して下記物性値を有する標題化合物（19.5 g）を得た。

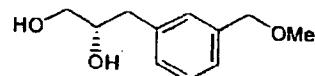
TLC: Rf 0.29 (酢酸エチル:ヘキサン = 1:4);

NMR: δ 7.5-7.1 (m, 19H), 4.40 (s, 2H), 4.1-3.9 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.3-3.1 (m, 2H), 2.9-2.7 (m, 2H), 2.23 (brd, 1H)。

【0066】参考例3

(2S)-3-(3-メトキシメチルフェニル)プロパン-1,2-ジオール

【化39】



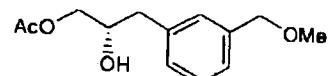
【0067】参考例2で製造した化合物（19.5 g）のTHF溶液（10 ml）に酢酸（80 ml）と水（10 ml）を加え、60℃で6時間加熱した。水（40 ml）を加えて室温に冷却し、析出物をろ過して除いた。ろ液を濃縮し、再度析出物を除去し、濃縮して得られた油状物をトルエン共沸により溶媒を完全に留去して、下記物性値を有する標題化合物（8.9 g）を得た。

TLC: Rf 0.64 (酢酸エチル:ヘキサン = 2:1)。

【0068】参考例4

(2S)-3-(3-メトキシメチルフェニル)-1-アセチルオキシプロパン-2-オール

【化40】



【0069】参考例3で製造した化合物（8.9 g）と2,4,6-コリジン（10.6 ml, 80 mmol）の塩化メチレン溶液（120 ml）を-70℃に冷却し、塩化アセチル（4.0 ml, 56 mmol）を滴下して加えた。15分間攪拌してからメタノールを加えて0℃に昇温した。1N塩酸と飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシ

ウムで乾燥したのち、溶媒を留去して下記物性値を有する標題化合物 (10.8 g) を得た。

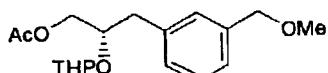
TLC : R_f 0.64 (酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 1) ;

NMR : δ 7.4-7.1 (m, 4H), 4.43 (s, 2H), 4.25-3.95 (m, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.9-2.8 (m, 2H), 2.12 (s, 3H)。

【0070】参考例5

(2S)-3-(3-メトキシメチルフェニル)-1-アセチルオキシ-2-(2-テトラヒドロピラニルオキシ)プロパン

【化41】



【0071】参考例4で製造した化合物 (10.8 g) の塩化メチレン溶液 (40 ml) にジヒドロピラン (5.5 ml, 6.0 mmol) とピリジニウム p-トルエンスルホナート (0.50 g) を加えて、4時間攪拌した。溶液を濃縮した後、酢酸エチルで希釈し、水、飽和重曹水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して下記物性値を有する標題化合物 (14.0 g) を得た。

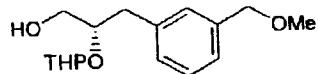
TLC : R_f 0.53 (酢酸エチル : ヘキサン : 塩化メチレン = 1 : 2 : 2) ;

NMR : δ 9.75-9.0 (m, 1H), 7.3-7.1 (m, 4H), 4.85-4.8 および 4.45-4.0 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.25-3.85 および 3.5-3.2 (m, 5H), 3.39 (s, 3H), 3.05-2.8 (m, 2H), 2.10 および 2.08 (s, 3H), 1.9-1.4 (m, 6H)。

【0072】参考例6

(2S)-3-(3-メトキシメチルフェニル)-2-(2-テトラヒドロピラニルオキシ)プロパン-1-オール

【化42】



【0073】参考例5で製造した化合物 (14.0 g) のメタノール溶液 (40 ml) に2N水酸化ナトリウム溶液 (5 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、エーテルで希釈した後、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、残った油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、下記物性値を有する標題化合物 (11.0 g, < 9.8%) を得た。

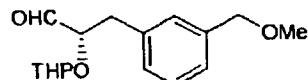
TLC : R_f 0.51, 0.41 (THP部分のジアステレオマー混合物、酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 1) ;

NMR : δ 7.3-7.1 (m, 4H), 4.85-4.8 および 4.25-4.2 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.05-3.4 (m, 5H), 3.38 (s, 3H), 3.06 (dd, J=14, 6Hz, 1H), 2.85 (dd, J=14, 8Hz, 1H), 2.8-2.7 および 2.15-2.05 (m, 1H), 1.9-1.4 (m, 6H)。

【0074】参考例7

(2S)-3-(3-メトキシメチルフェニル)-2-(2-テトラヒドロピラニルオキシ)プロパン-1-オール

【化43】



【0075】塩化オキサリル (6.8 ml, 7.8 mmol)

1) の塩化メチレン溶液 (150 ml) を-78°Cに冷却し、無水DMSO (11.1 ml, 15.6 mmol) の塩化メチレン溶液 (30 ml) を15分かけて滴下した。15分間攪拌した後、参考例6で製造した化合物 (11.0 g, 39 mmol) の塩化メチレン溶液 (40 ml) を35分かけて滴下し、さらに10分間攪拌してからトリエチルアミン (32 ml) を加えた。-40°Cに昇温し45分間攪拌した後、反応液を1N塩酸に注ぎ、エーテル-ヘキサンの混合溶媒で抽出した。有機層を水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して下記物性値を有する標題化合物 (1.1 g) を得た。

TLC : R_f 0.45 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 :

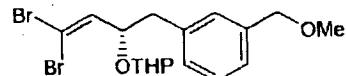
2) ;

NMR : δ 9.75-9.0 (m, 1H), 7.3-7.1 (m, 4H), 4.8-4.75 および 4.35-4.3 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.45-4.3 および 4.1-4.0 (m, 1H), 3.95-3.9 および 3.5-3.4 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.3-2.8 (m, 3H), 1.9-1.3 (m, 6H)。

【0076】参考例8

(3S)-1,1-ジプロモ-4-(3-メトキシメチルフェニル)-3-(2-テトラヒドロピラニルオキシ)-1-ブテン

【化44】



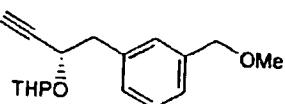
【0077】四臭化炭素 (39.8 g, 0.12 mol) の塩化メチレン溶液 (150 ml) を-20°Cに冷却し、トリフェニルホスフィン (63 g, 0.24 mol) の塩化メチレン溶液 (100 ml) を20分かけて滴下した。得られた赤褐色の溶液を-40°Cに冷却し、参考例7で製造した化合物 (11.1 g) とトリエチルアミン (5.6 ml, 4.0 mmol) の塩化メチレン溶液 (40 ml) を滴下して加えた。10分間攪拌した後、トリエチルアミン (11.7 ml) とメタノール (9.8 ml) を加え、生成した茶褐色の溶液を激しく攪拌しながら、エーテル-ヘキサンの混合溶媒に注いだ。固体物をろ過により除き、ろ液を濃縮した後、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して下記物性値を有する標題化合物 (13.6 g, 7.8%) を得た。

TLC : R_f 0.36 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 :

9)。

【0078】参考例9

(3S) - 4 - (3-メトキシメチルフェニル) - 3 - (2-テトラヒドロピラニルオキシ) - 1 - プチン
【化45】

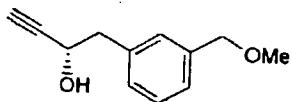


【0079】参考例8で製造した化合物 (13.5 g, 31.1 mmol) の無水THF溶液 (90 ml) を-78℃に冷却し、n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.61M, 4.25 ml, 68.4 mmol) を20分かけて滴下した。10分間攪拌後、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去し、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して下記物性値を有する標題化合物 (8.9 g) を得た。

TLC : R_f 0.50, 0.44 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 4)。

【0080】参考例10

(3S) - 4 - (3-メトキシメチルフェニル) - 1 - プチン - 3 - オール
【化46】

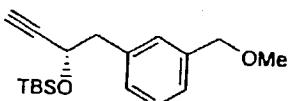


【0081】参考例9で製造した化合物 (8.9 g) をジオキサン (10 ml) とメタノール (10 ml) に溶解し、室温で4N塩酸ジオキサン (2 ml) を加えて1時間攪拌した。反応溶液を水で希釈した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去し、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、下記物性値を有する標題化合物 (5.6 g) を得た。

TLC : R_f 0.40 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2)。

【0082】参考例11

(3S) - 4 - (3-メトキシメチルフェニル) - 3 - t-ブチルジメチルシリルオキシ - 1 - プチン
【化47】



【0083】参考例10で製造した化合物 (5.64 g, 2.9 mmol) とイミダゾール (3.0 g, 4.4 mmol) のDMF溶液 (30 ml) にt-ブチルジメチルシリルクロリド (5.3 g, 3.5 mmol) を加え、室温で一晩

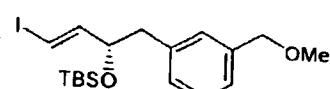
攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、下記物性値を有する標題化合物 (7.82 g, 83%) を得た。

TLC : R_f 0.73 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 4)；

NMR : δ 7.3-7.1 (m, 4H), 4.5-4.45 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.0-2.95 (m, 2H), 2.41 (d, J=2Hz, 1H), 0.83 (s, 9H), -0.02 (s, 3H), -0.08 (s, 3H)。

【0084】参考例12

(3S) - 1 - ヨード - 4 - (3-メトキシメチルフェニル) - 3 - t-ブチルジメチルシリルオキシ - 1 - プテン
【化48】



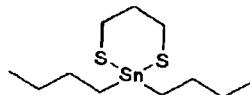
【0085】ジルコノセンクロリドヒドリド (7.81 g, 30 mmol) の無水THF懸濁溶液 (15 ml) に参考例11で製造した化合物 (7.7 g, 2.5 mmol) のTHF溶液 (30 ml) を室温で滴下して加えた。45分間攪拌した後0℃に冷却し、ヨウ素 (6.43 g, 2.5 mmol) のTHF溶液を滴下して加えた。室温で15分間攪拌してからヘキサンを加え、生成した沈殿物をシリカゲルでろ過して除き、ろ液を濃縮した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、下記物性値を有する標題化合物 (9.77 g, 89%) を得た。

TLC : R_f 0.61 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 9)；

NMR : δ 7.3-7.05 (m, 4H), 6.56 (dd, J=15, 5Hz, 1H), 6.19 (dd, J=15, 1Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.3-4.15 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.8-2.7 (m, 2H), 0.83 (s, 9H), -0.08 (s, 3H), -0.11 (s, 3H)。

【0086】参考例13

2, 2-ジブチル - 2 - スタンナー - 1, 3 - ジチアン
【化49】

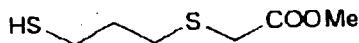


【0087】1, 3 - プロパンジチオール (3.0 g) とジブチルスタンナンオキシド (6.9 g) をベンゼン中で還流した。反応混合物を減圧濃縮し、下記物性値を有する標題化合物 (9.38 g) を得た。

TLC : R_f 0.68 (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1)。

【0088】参考例14

6 - メルカブト - 3 - チアヘキサン酸メチル
【化50】

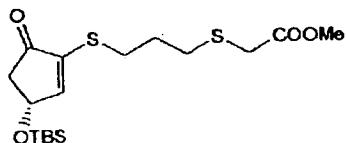


【0089】2, 2-ジブチル-2-スタンナー-1, 3-ジチアン (9.38 g、参考例13で製造した。) の無水ジメチルホルムアミド (DMF) (20 ml) 溶液にブロモ酢酸メチル (6.36 g) を加え、100°Cで3時間攪拌した。反応液を放冷したのち、水を加え、1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を洗浄し、乾燥し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (2.61 g) を得た。TLC: R_f 0.60 (ヘキサン:酢酸エチル=4:1)。

【0090】参考例15

7-(4R-t-ブチルジメチルシリルオキシ-2-シクロペンテノン-2-イル)-3, 7-ジチアヘプタン酸メチル

【化51】



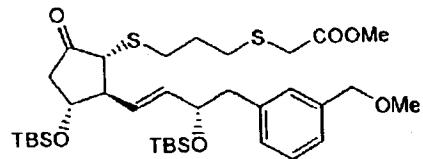
【0091】4R-t-ブチルジメチルシリルオキシ-2-シクロペンテノン (2.76 g) のメタノール (40 ml) 溶液を氷冷し、過酸化水素水 (31%, 5 ml) および1N水酸化ナトリウム水溶液 (0.05 ml) を加え、同温度で1.5時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を洗浄し、乾燥し、減圧濃縮した。残留物をクロロホルム (35 ml) に溶解し、6-メルカブト-3-チアヘキサン酸メチル (2.34 g、参考例14で製造した。) のクロロホルム (10 ml) 溶液および活性アルミニナ (13 g) を加え、室温で一夜攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (3.21 g) を得た。

TLC: R_f 0.39 (ヘキサン:酢酸エチル=4:1)。

【0092】参考例16

11 α , 15 α -ビス (t-ブチルジメチルシリルオキシ)-9-オキソ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸メチルエステル

【化52】



【0093】アルゴン雰囲気下、参考例12で製造した化合物 (120 mg, 0.278 mmol) の無水エーテル溶液 (1.11 ml, 0.25M) に-78°Cでt-ブチルリチウムのn-ペンタン溶液 (1.64M, 339 ml, 0.556 mmol) を滴下し、そのまま1時間攪拌した。反応液に無水THF (1.11 ml) を加えてから、リチウム2-チエニルシアン化銅のTHF溶液 (0.25M, 1.19 ml, 0.297 mmol) を滴下し、得られた溶液を30分間攪拌した。この溶液に7-(4R-t-ブチルジメチルシリルオキシ-2-シクロペンテノン-2-イル)-3, 7-ジチアヘプタン酸メチル (72 mg, 0.185 mmol、参考例15で製造した。) の無水THF溶液 (0.74 ml, 0.25M) をゆっくりと滴下し、同温度で1時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、反応を止めた後、0°Cまで昇温した。反応混合物をヘキサンで抽出し、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液-28%アンモニア水 (5:1) の混合溶液、飽和食塩水で洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製することにより下記物性値を有する標題化合物 (77 mg, 60%) を得た。

形状: 淡黄色オイル状;

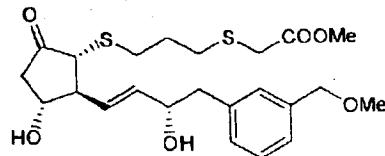
TLC: R_f 0.47 (ヘキサン:酢酸エチル=4:1)。

NMR: δ 7.30-7.12 (4H, m), 5.80-5.46 (2H, m), 4.43 (2H, s), 4.28 (1H, m), 4.05 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.38 (3H, s), 3.22 (2H, s), 3.42-2.28 (10H, m), 1.87 (2H, m), 0.89 (9H, s), 0.83 (9H, s), 0.07 および 0.06 (6H, each s), -0.10 (3H, s), -0.26 (3H, s)。

【0094】実施例1

11 α , 15 α -ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸メチルエステル

【化53】



【0095】参考例16で製造した化合物 (260 mg, 0.373 mmol) のアセトニトリル溶液 (10 ml) に0°Cでピリジン (1 ml)、フッ化水素-ピリジ

ン錯体 (2 ml) を加え、室温で2時間搅拌した。反応混合物を冷やした酢酸エチル-飽和塩化アンモニウム水溶液の混合溶液に注ぎ入れた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で洗净し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)で精製することにより下記物性値を有する標題化合物 (140 mg, 80% ; 平衡化合物である8-エピ体との混合物)を得た。

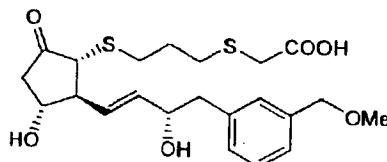
TLC : R_f 0.49, 0.35 (酢酸エチル : 酢酸 = 50 : 1) ;

NMR : δ 7.34-7.11 (4H, m), 5.85-5.46 (2H, m), 4.42 (2H, s), 4.41 (1H, m), 3.97 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.22 (2H, s), 3.38-2.15 (10H, m), 1.86 (2H, m)。

【0096】実施例2

11α, 15α-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化54】



【0097】実施例1で製造した化合物 (50 mg, 0.107 mmol) をDMSO (2 ml) に溶かし、リン酸バッファー (2 ml, pH 8.0) を加えた溶液にブタ肝エステラーゼ (70 μl) を加え室温で3時間搅拌した。反応液に飽和硫酸アンモニウム水溶液、1N塩酸を加え、酸性に戻した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗净し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去したのち、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)で精製することにより、下記物性値を有する標題化合物 (33 mg, 67% ; 平衡化合物である8-エピ体との混合物)を得た。

高極性体：

TLC : R_f 0.18, 0.10 (酢酸エチル : ヘキサン : 酢酸 = 15 : 5 : 1) ;

NMR : δ 7.35-7.11 (4H, m), 5.89-5.47 (2H, m), 4.46 (4H, m), 4.45 (2H, s), 3.95 (1H, m), 3.42 および 3.41 (3H, each s), 3.21 (2H, s), 3.37-2.14 (10H, m), 1.86 (2H, m)。

【0098】実施例2 (a) ~ 2 (qqq)

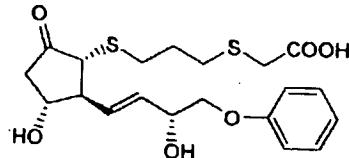
参考例15で製造した化合物および相当するヨード化物(参考例1~参考例12と同様の操作により製造した。)を用いて、参考例16、実施例1および実施例2と同様の操作により、下記物性値を有する各化合物を得

た。得られた化合物は、平衡化合物である8-エピ体との混合物である。

【0099】実施例2 (a)

11α, 15α-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-フェニルオキシ-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化55】



【0100】高極性体：

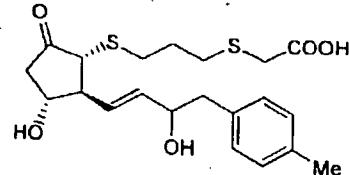
TLC : R_f 0.34, 0.27 (酢酸エチル : ヘキサン : 酢酸 = 15 : 5 : 1) ;

NMR : δ 7.29 (t, J=8Hz, 2H), 6.98 (t, J=8Hz, 1H), 6.92 (d, J=8Hz, 2H), 6.0-5. (m, 2H), 4.7-4.6 (m, 1H), 4.6-4.4 および 4.2-3.9 (m, 3H), 4.7-3.7 (br, 3H), 3.22 (br, 3H), 3.45-3.40 および 3.1-2.3 (m, 8H)。

【0101】実施例2 (b)

11α, 15α-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(4-メチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化56】



【0102】低極性体：

TLC : R_f 0.70, 0.64 (酢酸エチル : 酢酸 = 20 : 1) ;

NMR : δ 7.2-7.0 (m, 4H), 5.80 (dd, J=15, 6Hz, 1H), 5.53 (dd, J=15, 8Hz, 1H), 4.5-4.35 および 4.35-4.2 (m, 1H), 4.0-3.8 (m, 1H), 3.9-3.4 (br), 3.22 (s, 2H), 3.4-3.3 および 3.0-2.3 (m, 10H), 2.32 (s, 3H), 2.0-1.8 (m, 2H)。

【0103】高極性体：

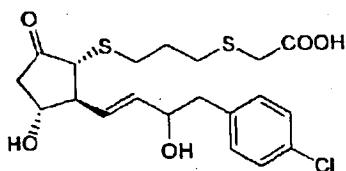
TLC : R_f 0.68, 0.60 (酢酸エチル : 酢酸 = 20 : 1) ;

NMR : δ 7.2-7.0 (m, 4H), 5.84 (dd, J=15, 5Hz, 1H), 5.63 (dd, J=15, 8Hz, 1H), 4.5-4.3 (m, 1H), 4.2-4.0 (m, 1H), 3.5-2.8 (br), 3.21 (s, 2H), 3.4-3.3 および 3.0-2.3 (m, 10H), 2.32 (s, 3H), 2.0-1.8 (m, 2H)。

【0104】実施例2 (c)

11α, 15α-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(4-クロロフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化57】



【0105】低極性体：

TLC : R_f 0.43, 0.38 (酢酸エチル:ヘキサン:酢酸=15:5:1) ;
NMR : δ 7.29(d, J=8Hz, 2H), 7.16(d, J=8Hz, 2H), 5.9-5.7(m, 1H), 5.59(dd, J=15, 8Hz, 1H), 4.5-4.3(m, 1H), 4.1-3.9(m, 1H), 4.2-3.4(br), 3.22(s, 2H), 3.4-3.3および3.0-2.3(m, 10H), 2.0-1.8(m, 2H)。

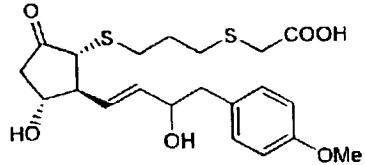
【0106】高極性体：

TLC : R_f 0.37, 0.29 (酢酸エチル:ヘキサン:酢酸=15:5:1) ;
NMR : δ 7.28(d, J=8Hz, 2H), 7.16(d, J=8Hz, 2H), 5.9-5.7(m, 1H), 5.62(dd, J=15, 8Hz, 1H), 4.5-4.4(m, 1H), 4.2-4.0(m, 1H), 3.22(s, 2H), 3.4-2.8(br), 3.4-3.3および3.0-2.3(m, 10H), 2.0-1.8(m, 2H)。

【0107】実施例2 (d)

11_α, 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(4-メトキシフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化58】



【0108】低極性体：

TLC : R_f 0.40, 0.33 (酢酸エチル:ヘキサン:酢酸=15:5:1) ;
NMR : δ 7.2-7.1(m, 2H), 6.87(d, J=8Hz, 2H), 5.9-5.7(m, 1H), 5.56(dd, J=16, 8Hz, 1H), 4.5-4.4(m, 1H), 4.4-4.3および4.1-3.9(m, 1H), 3.80(s, 3H), 3.22(s, 2H), 3.4-3.3および3.0-2.3(m, 13H), 2.0-1.8(m, 2H)。

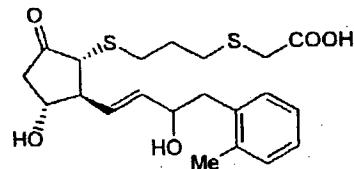
【0109】高極性体：

TLC : R_f 0.38, 0.28 (酢酸エチル:ヘキサン:酢酸=15:5:1) ;
NMR : δ 7.15(d, J=8Hz, 2H), 6.86(d, J=8Hz, 2H), 5.9-5.75(m, 1H), 5.62(dd, J=16, 8Hz, 1H), 4.5-4.3および4.2-4.0(m, 2H), 3.81(s, 3H), 3.22(s, 2H), 3.4-2.7(br), 3.4-3.3および3.0-2.3(m, 10H), 2.0-1.8(m, 2H)。

【0110】実施例2 (e)

11_α, 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(2-メチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化59】



【0111】低極性体：

TLC : R_f 0.42, 0.38 (酢酸エチル:酢酸=50:1) ;
NMR : δ 7.22-7.11(4H, m), 5.90-5.43(2H, m), 4.58-4.38(1H, m), 4.32-3.84(1H, m), 3.40-2.13(18H, m), 2.0-1.78(2H, m)。

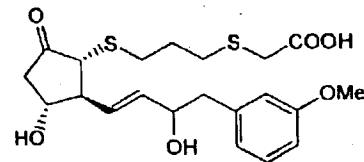
【0112】高極性体：

TLC : R_f 0.32, 0.26 (酢酸エチル:酢酸=50:1) ;
NMR : δ 7.21-7.10(4H, m), 5.95-5.56(2H, m), 4.56-4.36(1H, m), 4.20-4.00(1H, m), 3.40-2.26(18H, m), 1.9-1.78(2H, m)。

【0113】実施例2 (f)

11_α, 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-メトキシフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化60】



【0114】低極性体：

TLC : R_f 0.34, 0.28 (酢酸エチル:ヘキサン:酢酸=15:5:1) ;
NMR : δ 7.3-7.2(m, 1H), 6.85-6.75(m, 3H), 5.9-5.7(m, 1H), 5.53(dd, J=15, 8Hz, 1H), 4.5-4.4(m, 1H), 4.35-4.25および4.05-3.9(m, 1H), 3.80(s, 3H), 3.5-2.8(br), 3.22(s, 2H), 3.4-3.3および3.0-2.2(m, 10H), 2.0-1.8(m, 2H)。

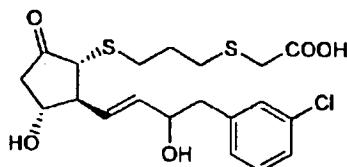
【0115】高極性体：

TLC : R_f 0.31, 0.25 (酢酸エチル:ヘキサン:酢酸=15:5:1) ;
NMR : δ 7.3-7.2(m, 1H), 6.85-6.75(m, 3H), 5.9-5.75(m, 1H), 5.61(dd, J=15, 8Hz, 1H), 4.5-4.3および4.1-3.9(m, 2H), 3.79(s, 3H), 3.7-3.2(br), 3.22(s, 2H), 3.4-3.3および3.0-2.2(m, 10H), 2.0-1.8(m, 2H)。

【0116】実施例2 (g)

11_α, 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-クロロフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化61】



【0117】低極性体：

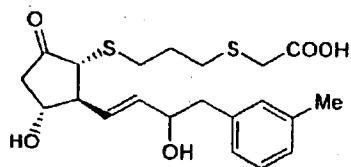
TLC : R_f 0.54, 0.48 (酢酸エチル : 酢酸 = 10 : 1) ;
 NMR : δ 7.31-7.05 (4H, m), 5.88-5.50 (2H, m), 4.42 および 4.01 (2H, それぞれ m), 3.91 (3H, br), 3.22 (2H, s), 3.42-2.15 (10H, m), 1.88 (2H, m)。

【0118】高極性体：

TLC : R_f 0.50, 0.40 (酢酸エチル : 酢酸 = 10 : 1) ;
 NMR : δ 7.30-7.03 (4H, m), 5.88-5.54 (2H, m), 4.44 および 4.07 (2H, それぞれ m), 3.49 (3H, br), 3.23 (2H, s), 3.42-2.16 (10H, m), 1.87 (2H, m)。

【0119】実施例2 (h)

11a, 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-メチルフェニル)-17,18,19,20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸
 【化62】



【0120】低極性体：

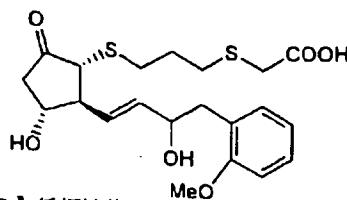
TLC : R_f 0.49, 0.43 (酢酸エチル : 酢酸 = 10 : 1) ;
 NMR : δ 7.28-6.96 (4H, m), 5.87-5.46 (2H, m), 4.52-3.86 (2H, m), 3.45 (3H, br), 3.21 (2H, s), 3.42-2.14 (10H, m), 2.34 (3H, s), 1.88 (2H, m)。

【0121】高極性体：

TLC : R_f 0.48, 0.39 (酢酸エチル : 酢酸 = 10 : 1) ;
 NMR : δ 7.25-6.96 (4H, m), 5.89-5.53 (2H, m), 4.50-3.96 (2H, m), 3.72 (3H, br), 3.22 (2H, s), 3.40-2.16 (10H, m), 2.33 (3H, s), 1.87 (2H, m)。

【0122】実施例2 (i)

11a, 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(2-メトキシフェニル)-17,18,19,20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸
 【化63】



【0123】低極性体：

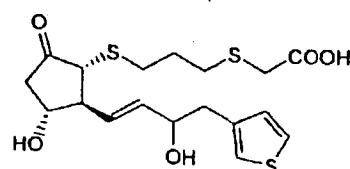
TLC : R_f 0.46, 0.42 (酢酸エチル : 酢酸 = 50 : 1) ;
 NMR : δ 7.32-7.08 (2H, m), 6.99-6.84 (2H, m), 5.90-5.42 (2H, m), 4.62-3.88 (2H, m), 3.85 (3H, s), 3.40-2.12 (15H, m), 1.98-1.78 (2H, m)。

【0124】高極性体：

TLC : R_f 0.42, 0.38 (酢酸エチル : 酢酸 = 50 : 1) ;
 NMR : δ 7.32-7.08 (2H, m), 7.00-6.85 (2H, m), 5.87-5.52 (2H, m), 4.68-3.90 (2H, m), 3.87 (3H, s), 3.66-2.12 (15H, m), 1.98-1.78 (2H, m)。

【0125】実施例2 (j)

11a, 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-チエニル)-17,18,19,20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸
 【化64】



【0126】低極性体：

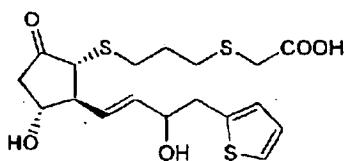
TLC : R_f 0.31, 0.24 (酢酸エチル : ヘキサン : 酢酸 = 15 : 5 : 1) ;
 NMR : δ 7.32 (dd, J=5, 2Hz, 1H), 7.08 (d, J=2Hz, 1H), 6.98 (d, J=5Hz, 1H), 5.9-5.7 (m, 1H), 5.59 (dd, J=15, 8Hz, 1H), 4.55-4.4 (m, 1H), 4.4-4.25 および 4.1-3.9 (m, 1H), 3.22 (s, 2H), 3.4-3.35 および 3.0-2.2 (m, 13H), 2.0-1.8 (m, 2H)。

【0127】高極性体：

TLC : R_f 0.27, 0.18 (酢酸エチル : ヘキサン : 酢酸 = 15 : 5 : 1) ;
 NMR : δ 7.30 (dd, J=5, 2Hz, 1H), 7.08 (d, J=2Hz, 1H), 6.98 (d, J=5Hz, 1H), 5.9-5.75 (m, 1H), 5.65 (dd, J=15, 8Hz, 1H), 4.55-4.4 (m, 1H), 4.45-4.3 および 4.15-4.0 (m, 1H), 3.22 (s, 2H), 3.4-3.35 および 3.2-2.2 (m, 13H), 2.0-1.8 (m, 2H)。

【0128】実施例2 (k)

11a, 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(2-チエニル)-17,18,19,20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸
 【化65】



【0129】低極性体：

TLC : R_f 0.47, 0.43 (酢酸エチル : 酢酸 = 50 : 1) ;
 NMR : δ 7.20 (1H, dd, J=5.2Hz, 1.2Hz), 6.97 (1H, dd, J=5.2Hz, 3.4Hz), 6.94-6.85 (1H, m), 5.89-5.54 (2H, m), 4.56-3.92 (2H, m), 3.44-2.12 (15H, m), 1.98-1.80 (2H, m)。

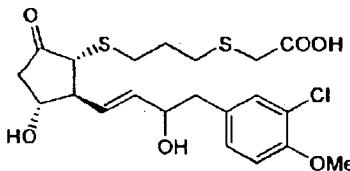
【0130】高極性体：

TLC : R_f 0.42, 0.37 (酢酸エチル : 酢酸 = 50 : 1) ;
 NMR : δ 7.19 (1H, dd, J=5.1Hz, 1.2Hz), 6.97 (1H, dd, J=5.1Hz, 3.3Hz), 6.92-6.85 (1H, m), 5.91-5.58 (2H, m), 4.58-4.32 (1H, m), 4.20-3.95 (1H, m), 3.43-2.15 (15H, m), 1.98-1.78 (2H, m)。

【0131】実施例2 (1)

11α, 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(4-メトキシ-3-クロロフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化66】



【0132】低極性体：

TLC : R_f 0.35, 0.29 (酢酸エチル : ヘキサン : 酢酸 = 15 : 5 : 1) ;
 NMR : δ 7.23 (s, 1H), 7.08 (d, J=8Hz, 1H), 6.89 (d, J=8Hz, 1H), 5.80 および 5.77 (dd, J=15, 6Hz, 1H), 5.67 および 5.59 (dd, J=15, 8Hz, 1H), 4.4-4.3 および 4.1-4.0 (m, 2H), 4.0-3.4 (br, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.39 および 3.0-2.2 (m, 10H), 1.9-1.8 (m, 2H)。

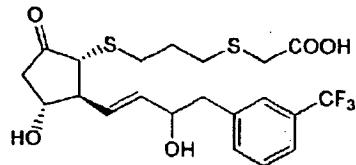
【0133】高極性体：

TLC : R_f 0.33, 0.21 (酢酸エチル : ヘキサン : 酢酸 = 15 : 5 : 1) ;
 NMR : δ 7.24 (d, J=2Hz, 1H), 7.08 (dd, J=8, 2Hz, 1H), 6.88 (d, J=8Hz, 1H), 5.81 および 5.79 (dd, J=15, 5Hz, 1H), 5.72 および 5.62 (dd, J=15, 8Hz, 1H), 4.45-4.4 および 4.1-4.05 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.7-2.8 (br, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.38 および 3.0-2.5 (m, 9H), 2.42 (dd, J=19, 10Hz), 2.26 (dd, J=19, 7Hz), 1.9-1.8 (m, 2H)。

【0134】実施例2 (m)

11α, 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-トリフルオロメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化67】



【0135】低極性体：

TLC : R_f 0.45, 0.41 (酢酸エチル : 酢酸 = 50 : 1) ;
 NMR : δ 7.58-7.38 (4H, m), 5.91-5.52 (2H, m), 4.53-3.96 (2H, m), 3.94-3.50 (3H, br), 3.44-2.16 (12H, m), 1.97-1.78 (2H, m)。

【0136】高極性体：

TLC : R_f 0.37, 0.31 (酢酸エチル : 酢酸 = 50 : 1) ;
 NMR : δ 7.57-7.38 (4H, m), 5.91-5.57 (2H, m), 4.54-3.98 (2H, m), 3.46-2.14 (15H, m), 1.97-1.78 (2H, m)。

【0137】実施例2 (n)

11α, 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(4-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化68】



【0138】低極性体：

TLC : R_f 0.27, 0.20 (酢酸エチル : ヘキサン : 酢酸 = 15 : 5 : 1) ;
 NMR : δ 7.35-7.15 (m, 4H), 5.9-5.5 (m, 2H), 4.5-4.4 (m, 3H), 4.3-4.2 および 4.05-3.9 (m, 1H), 3.42 (m, 3H), 3.22 (s, 2H), 3.7-2.7 (br, 3H), 3.4-3.3 および 3.0-2.2 (m, 10H), 2.0-1.8 (m, 2H)。

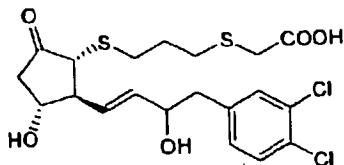
【0139】高極性体：

TLC : R_f 0.24, 0.15 (酢酸エチル : ヘキサン : 酢酸 = 15 : 5 : 1) ;
 NMR : δ 7.35-7.15 (m, 4H), 5.9-5.5 (m, 2H), 4.5-4.4 (m, 3H), 4.4-4.3 および 4.1-3.9 (m, 1H), 4.0-3.5 (br, 3H), 3.42 (m, 3H), 3.22 (s, 2H), 3.4-3.3 および 3.0-2.2 (m, 10H), 2.0-1.8 (m, 2H)。

【0140】実施例2 (o)

11α, 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-

(3, 4-ジクロロフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸
【化69】



【0141】低極性体：

TLC : R_f 0.42, 0.38 (酢酸エチル : 酢酸 = 50 : 1) ;
NMR : δ 7.44-7.30 (2H, m), 7.13-7.02 (1H, m), 5.90-5.54 (2H, m), 4.49-4.32 (1H, m), 4.19-4.00 (1H, m), 3.44-2.15 (15H, m), 1.98-1.80 (2H, m)。

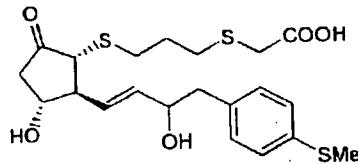
【0142】高極性体：

TLC : R_f 0.34, 0.28 (酢酸エチル : 酢酸 = 50 : 1) ;
NMR : δ 7.38 (1H, d, J=8.4Hz), 7.34 (1H, d, J=1.8Hz), 7.07 (1H, dd, J=8.4Hz, 1.8Hz), 5.92-5.54 (2H, m), 4.53-4.32 (1H, m), 4.20-4.00 (1H, m), 3.44-2.12 (15H, m), 1.98-1.80 (2H, m)。

【0143】実施例2 (p)

11α, 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(4-メチルチオフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化70】



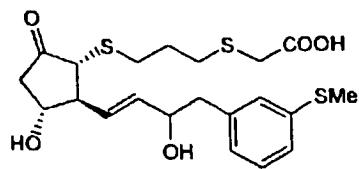
【0144】高極性体：

TLC : R_f 0.52, 0.41 (酢酸エチル : 酢酸 = 100 : 1) ;
NMR : δ 7.22 (2H, d, J=8.6Hz), 7.14 (2H, d, J=8.6Hz), 5.90-5.54 (2H, m), 4.43 および 4.06 (2H, それぞれm), 3.22 (2H, s), 3.40-2.16 (13H, m), 2.47 (3H, s), 1.87 (2H, q, quintet, J=7.0Hz)。

【0145】実施例2 (q)

11α, 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-エチルチオフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化71】



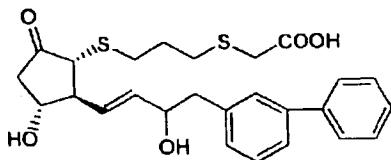
【0146】高極性体：

TLC : R_f 0.55, 0.41 (酢酸エチル : 酢酸 = 100 : 1) ;
NMR : δ 7.24 (1H, m), 7.12 (2H, m), 6.99, (1H, m), 5.90-5.52 (2H, m), 4.43 および 4.03 (2H, それぞれm), 3.80 (3H, br), 3.22 (2H, s), 3.40-2.09 (10H, m), 2.48 (3H, s), 1.87 (2H, quintet, J=7.0Hz)。

【0147】実施例2 (r)

11α, 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(ビフェニル-3-イル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化72】



【0148】低極性体：

TLC : R_f 0.41, 0.34 (酢酸エチル : 酢酸 = 50 : 1) ;
NMR : δ 7.66-7.14 (9H, m), 5.92-5.50 (2H, m), 4.60-3.85 (2H, m), 3.40-2.10 (15H, m), 1.96-1.75 (2H, m)。

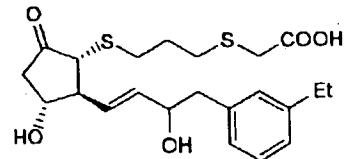
【0149】高極性体：

TLC : R_f 0.34, 0.28 (酢酸エチル : 酢酸 = 50 : 1) ;
NMR : δ 7.64-7.14 (9H, m), 5.95-5.57 (2H, m), 4.64-3.92 (2H, m), 3.40-2.08 (15H, m), 1.96-1.74 (2H, m)。

【0150】実施例2 (s)

11α, 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-エチルチオフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化73】



【0151】低極性体：

TLC : R_f 0.46, 0.42 (酢酸エチル : 酢酸 = 50 : 1) ;
NMR : δ 7.34-6.95 (4H, m), 5.90-5.47 (2H, m), 4.58-3.84 (2H, m), 3.42-2.10 (17H, m), 2.00-1.78 (2H, m), 1.3

2-1. 16(3H, m)。

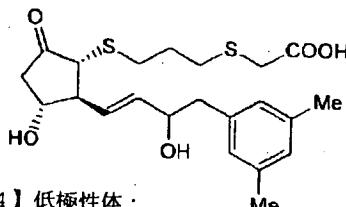
【0152】高極性体：

TLC : R_f 0.42, 0.36 (酢酸エチル : 酢酸 = 50 : 1) ;
NMR : δ 7.30-6.96(4H, m), 5.90-5.55(2H, m), 4.43-4.30(1H, m), 4.14-3.96(1H, m), 3.90-3.41(3H, br), 3.41-2.16(14H, m), 1.96-1.78(2H, m), 1.23(3H, t, J=7.5Hz)。

【0153】実施例2(t)

11α, 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3, 5-ジメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化74】



【0154】低極性体：

TLC : R_f 0.52, 0.45 (酢酸エチル : 酢酸 = 50 : 1) ;
NMR : δ 6.88(1H, brs), 6.82(2H, brs), 5.88-5.45(2H, m), 4.52-3.75(5H, m), 3.42-2.31(12H, m), 2.29(6H, s), 2.00-1.78(2H, m)。

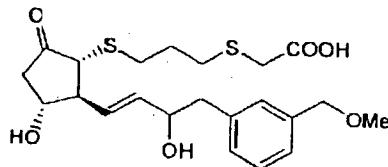
【0155】高極性体：

TLC : R_f 0.50, 0.45 (酢酸エチル : 酢酸 = 50 : 1) ;
NMR : δ 6.88(1H, brs), 6.83(2H, brs), 5.91-5.58(2H, m), 4.55-4.30(1H, m), 4.16-3.96(1H, m), 3.42-2.32(15H, m), 2.29(6H, s), 1.99-1.78(2H, m)。

【0156】実施例2(u)

11α, 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化75】



【0157】低極性体：

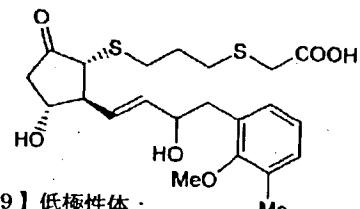
TLC : R_f 0.22, 0.16 (酢酸エチル : ヘキサン : 酢酸 = 15 : 5 : 1) ;
NMR : δ 7.35-7.1(4H, m), 5.85-5.3(2H, m), 4.5-4.35(3H, m), 4.3-4.15 および 3.95-3.8(1H, m), 3.42 および 3.41(3H, s), 3.7-3.0(br, 3H), 3.22(2H, s), 3.4-3.3

および 3.1-2.2(10H), 2.0-1.8(2H)。

【0158】実施例2(v)

11α, 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(2-メトキシ-3-メチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化76】



【0159】低極性体：

TLC : R_f 0.59, 0.54 (酢酸エチル : 酢酸 = 19 : 1) ;

NMR : δ 7.15-7.0(3H, m), 5.85-5.2(2H, m), 4.5-4.4(1H, m), 4.3-4.2 および 3.9-3.8(1H, m), 4.1-3.4(br, 3H), 3.78 および 3.77(3H, s), 3.22(2H, s), 3.35-3.3 および 3.0-2.4(10H, m), 2.30(3H, s), 1.95-1.8(2H, m)。

【0160】高極性体：

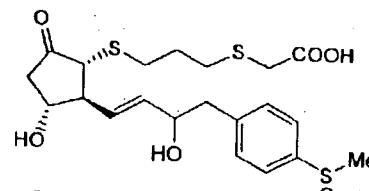
TLC : R_f 0.56, 0.45 (酢酸エチル : 酢酸 = 19 : 1) ;

NMR : δ 7.2-7.0(3H, m), 5.76(dd, J=16, 5Hz, 1H), 5.52(dd, J=16, 8Hz, 1H), 4.7-4.5(1H, m), 4.3-4.2 および 4.0-3.8(1H, m), 4.4-3.4(br, 3H), 3.78 および 3.77(3H, s), 3.22(2H, s), 3.3-3.2 および 3.1-2.3(10H, m), 2.30(3H, s), 1.95-1.8(2H, m)。

【0161】実施例2(w)

11α, 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(4-メシルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化77】



【0162】高極性体：

TLC : R_f 0.18, 0.14 (酢酸エチル : 酢酸 = 20 : 1) ;

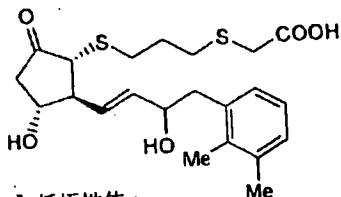
NMR (CD₃OD) : δ 7.86(2H, m), 7.52(2H, m), 5.69(2H, m), 4.36 および 4.05(2H, それぞれm), 3.52-2.08(10H, m), 3.23(2H, s), 3.10(3H, s), 1.86(2H, m)。

【0163】実施例2(x)

11α, 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(2, 3-ジメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

ン酸

【化78】



【0164】低極性体：

TLC : R_f 0.66, 0.60 (酢酸エチル : 酢酸 = 19 : 1) :

NMR : δ 7.1-7.0 (m, 3H), 5.9-5.4 (m, 2H), 4.5-4.4 (m, 1H), 4.3-4.2 および 4.0-3.85 (m, 1H), 3.8-3.0 (br, 3H), 3.22 (s, 2H), 3.4-3.35 および 3.0-2.3 (m, 10H), 2.8 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.0-1.8 (m, 2H)。

【0165】高極性体：

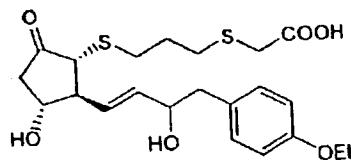
TLC : R_f 0.62, 0.51 (酢酸エチル : 酢酸 = 19 : 1) :

NMR : δ 7.1-7.0 (m, 3H), 5.9-5.6 (m, 2H), 4.5-4.4 (m, 1H), 4.2-4.0 (m, 1H), 3.8-3.0 (br, 3H), 3.22 (s, 2H), 3.4-3.35 および 3.0-2.3 (m, 10H), 2.28 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.0-1.8 (m, 2H)。

【0166】実施例2(y)

11α, 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(4-ナフチル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化79】



【0167】低極性体：

TLC : R_f 0.49, 0.42 (酢酸エチル : 酢酸 = 50 : 1) :

NMR : δ 7.12 (2H, d, J=8.8Hz), 6.85 (2H, d, J=8.8Hz), 5.86-5.49 (2H, m), 4.46-4.24 (1H, m), 4.05-3.92 (1H, m), 4.01 (2H, q, J=7.0Hz), 3.85-3.10 (3H, br), 3.40-2.2 m, 3.22 (2H, s), 1.95-1.80 (2H, m), 1.41 (3H, t, J=7.0Hz)。

【0168】高極性体：

TLC : R_f 0.41, 0.30 (酢酸エチル : 酢酸 = 50 : 1) :

NMR : δ 7.12 (2H, d, J=8.8Hz), 6.84 (2H, d, J=8.8Hz), 5.87-5.54 (2H, m), 4.46-4.32 (1H, m), 4.40-3.65 (4H, br), 4.01 (2H, q, J=7.0Hz), 3.39-2.20 (10H, m), 3.22 (2H, s), 1.94-1.80 (2H, m), 1.40 (3H, t, J=7.0Hz)。

【0169】実施例2(z)

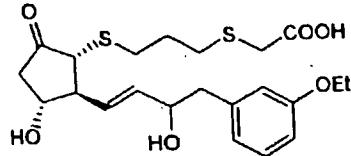
11α, 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3

メトキシフェニル)-17, 18, 19,

20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

-エトキシフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化80】



【0170】低極性体：

TLC : R_f 0.46, 0.36 (酢酸エチル : 酢酸 = 50 : 1) :

NMR : δ 7.27-7.18 (1H, m), 6.80-6.76 (3H, m), 5.85-5.45 (2H, m), 4.60-4.00 (4H, br), 4.07-3.90 (1H, m), 4.03 (2H, q, J=7.0Hz), 3.38-2.08 (10H, m), 3.22 (2H, s), 1.94-1.79 (2H, m), 1.41 (3H, t, J=7.0Hz)。

【0171】高極性体：

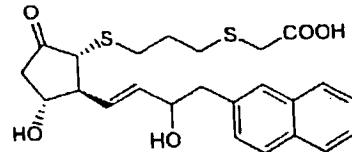
TLC : R_f 0.41, 0.31 (酢酸エチル : 酢酸 = 50 : 1) :

NMR : δ 7.27-7.17 (1H, m), 6.80-6.76 (3H, m), 5.87-5.53 (2H, m), 4.80-4.40 (4H, br), 4.14-4.00 (1H, m), 4.02 (2H, q, J=7.0Hz), 3.38-2.18 (10H, m), 3.22 (2H, s), 1.92-1.78 (2H, m), 1.41 (3H, t, J=7.0Hz)。

【0172】実施例2(aa)

11α, 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(2-ナフチル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化81】



【0173】低極性体：

TLC : R_f 0.19, 0.14 (酢酸エチル : 酢酸 = 50 : 1) :

NMR : δ 7.88-7.30 (7H, m), 5.96-5.44 (2H, m), 4.64-3.82 (2H, m), 3.40-2.00 (15H, m), 2.00-1.74 (2H, m)。

【0174】高極性体：

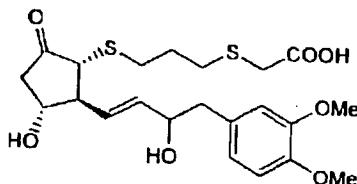
TLC : R_f 0.18, 0.13 (酢酸エチル : 酢酸 = 50 : 1) :

NMR : δ 7.87-7.28 (7H, m), 5.96-5.46 (2H, m), 4.66-3.88 (2H, m), 3.60-2.10 (15H, m), 1.92-1.70 (2H, m)。

【0175】実施例2(bb)

11α, 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3, 4-ジメトキシフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化82】



【0176】低極性体：

TLC : Rf 0.20, 0.16 (酢酸エチル : 酢酸 = 50 : 1) ;

NMR : δ 6.88-6.70(3H, m), 5.90-5.45(2H, m), 4.49-3.94(2H, m), 3.88(3H, s), 3.86(3H, s), 3.42-2.12(15H, m), 1.98-1.76(2H, m)。

【0177】高極性体：

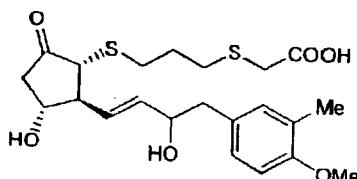
TLC : Rf 0.16, 0.11 (酢酸エチル : 酢酸 = 50 : 1) ;

NMR : δ 6.88-6.72(3H, m), 5.93-5.58(2H, m), 4.54-4.00(2H, m), 3.88(3H, s), 3.86(3H, s), 3.60-2.16(15H, m), 1.98-1.78(2H, m)。

【0178】実施例2 (cc)

11α, 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-メチル-4-メトキシフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化83】



【0179】低極性体：

TLC : Rf 0.50, 0.42 (酢酸エチル : 酢酸 = 50 : 1) ;

NMR : δ 6.99(2H, m), 6.77(1H, d, J=9.0Hz), 5.88-5.48(2H, m), 4.34 および 3.98(2H, それぞれ m), 3.81(3H, s), 3.78(3H, br), 3.21(2H, s), 3.40-2.23(10H, m), 2.20(3H, s), 1.87(2H, m)。

高極性体：

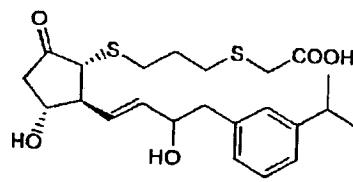
TLC : Rf 0.47, 0.32 (酢酸エチル : 酢酸 = 50 : 1) ;

NMR : δ 6.99(2H, m), 6.76(1H, d, J=9.0Hz), 5.90-5.55(2H, m), 4.40 および 4.06(2H, それぞれ m), 4.03(3H, br), 3.81(3H, s), 3.21(2H, s), 3.41-2.27(10H, m), 2.20(3H, s), 1.88(2H, m)。

【0180】実施例2 (dd)

11α, 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-イソプロピルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化84】



【0181】低極性体：

TLC : Rf 0.40, 0.30 (酢酸エチル : ヘキサン : 酢酸 = 15 : 5 : 1) ;

NMR : δ 7.3-7.0(m, 4H), 5.9-5.5(m, 2H), 4.5-4.4(m, 1H), 4.3-4.2 および 4.0-3.9(m, 1H), 4.1-3.5(br, 3H), 3.22(s, 2H), 3.4-3.3 および 3.0-2.2(m, 11H), 2.0-1.8(m, 2H), 1.24(d, J=7Hz, 6H)。

【0182】高極性体：

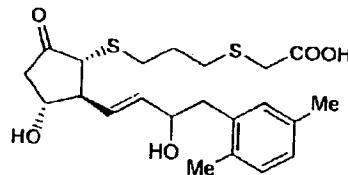
TLC : Rf 0.35, 0.25 (酢酸エチル : ヘキサン : 酢酸 = 15 : 5 : 1) ;

NMR : δ 7.3-7.0(m, 4H), 5.9-5.6(m, 2H), 4.55-4.4 および 4.2-4.0(m, 2H), 4.2-3.8(br, 3H), 3.22(s, 2H), 3.4-3.3 および 3.0-2.2(m, 11H), 2.0-1.8(m, 2H), 1.24(d, J=7Hz, 6H)。

【0183】実施例2 (ee)

11α, 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(2, 5-ジメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化85】



【0184】低極性体：

TLC : Rf 0.39, 0.29 (酢酸エチル : 酢酸 = 50 : 1) ;

NMR : δ 7.12-6.92(3H, m), 5.92-5.44(2H, m), 4.56-3.50(5H, m), 3.41-2.14(18H, m), 1.98-1.78(2H, m)。

【0185】高極性体：

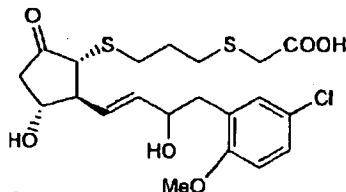
TLC : Rf 0.29, 0.19 (酢酸エチル : 酢酸 = 50 : 1) ;

NMR : δ 7.12-6.88(3H, m), 5.93-5.56(2H, m), 4.52-3.80(5H, m), 3.42-2.14(18H, m), 1.98-1.78(2H, m)。

【0186】実施例2 (ff)

11α, 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(2-メトキシ-5-クロロフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化86】



【0187】低極性体：

TLC : R_f 0.52, 0.44 (酢酸エチル : 酢酸 = 50 : 1) ;
 NMR : δ 7.17(2H, m), 6.82(1H, d, J=8.4Hz), 5.88-5.47(2H, m), 4.56-3.94(2H, m), 3.84(3H, s), 3.49(3H, br), 3.21(2H, s), 3.40-2.15(10H, m), 1.88(2H, m)。

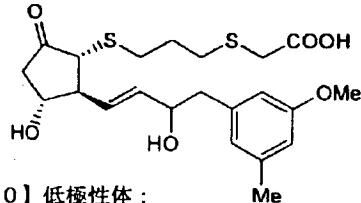
【0188】高極性体：

TLC : R_f 0.46, 0.34 (酢酸エチル : 酢酸 = 50 : 1) ; NMR : δ 7.17(2H, m), 6.82(1H, d, J=8.8Hz), 5.87-5.54(2H, m), 4.62-3.95(2H, m), 3.84(3H, s), 3.50(3H, br), 3.22(2H, s), 3.37-2.17(10H, m), 1.87(2H, m)。

【0189】実施例2 (gg)

11a, 15-ジヒドロキシー-9-オキソ-16-(5-メトキシ-3-メチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化87】



【0190】低極性体：

TLC : R_f 0.26, 0.18 (酢酸エチル : ヘキサン : 酢酸 = 15 : 5 : 1) ;
 NMR : δ 6.65-6.55(m, 3H), 5.9-5.5(m, 2H), 4.5-4.4(m, 1H), 4.4-4.3 および 4.05-3.9(m, 1H), 3.79(s, 3H), 3.22(s, 2H), 3.4-2.6(br, 3H), 3.4-3.3 および 3.0-2.4(m, 10H), 2.32(s, 3H), 2.0-1.8(m, 2H)。

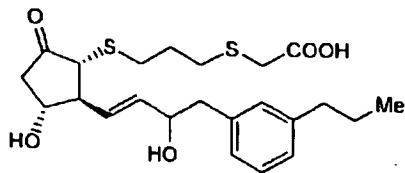
【0191】高極性体：

TLC : R_f 0.23, 0.11 (酢酸エチル : ヘキサン : 酢酸 = 15 : 5 : 1) ;
 NMR : δ 6.65-6.55(m, 3H), 5.9-5.6(m, 2H), 4.5-4.3 および 4.1-4.0(m, 2H), 3.79(s, 3H), 3.7-3.0(br, 3H), 3.22(s, 2H), 3.4-3.3 および 3.0-2.3(m, 10H), 2.32(s, 3H), 2.0-1.8(m, 2H)。

【0192】実施例2 (hh)

11a, 15-ジヒドロキシー-9-オキソ-16-(3-プロピルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化88】



【0193】低極性体：

TLC : R_f 0.70, 0.62 (酢酸エチル : 酢酸 = 20 : 1) ;
 NMR : δ 7.3-7.0(m, 4H), 5.9-5.5(m, 2H), 4.5-4.4(m, 1H), 4.3-4.2 および 4.0-3.9(m, 1H), 3.8-2.8(br, 3H), 3.22(s, 2H), 3.4-3.3 および 3.0-2.2(m, 12H), 2.0-1.8(m, 2H), 1.75-1.55(m, 2H), 0.94(t, J=7Hz, 3H)。

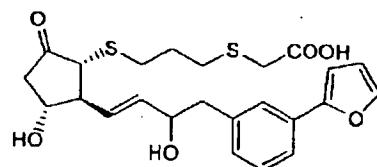
【0194】高極性体：

TLC : R_f 0.68, 0.58 (酢酸エチル : 酢酸 = 20 : 1) ;
 NMR : δ 7.3-7.0(m, 4H), 5.9-5.6(m, 2H), 4.55-4.3 および 4.1-4.0(m, 1H), 3.6-3.0(br, 3H), 3.22(s, 2H), 3.4-3.3 および 3.0-2.2(m, 12H), 2.0-1.8(m, 2H), 1.75-1.55(m, 2H), 0.94(t, J=7Hz, 3H)。

【0195】実施例2 (ii)

11a, 15-ジヒドロキシー-9-オキソ-16-[3-(2-フリル)フェニル]-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化89】



【0196】低極性体：

TLC : R_f 0.56, 0.49 (酢酸エチル : 酢酸 = 50 : 1) ;
 NMR : δ 7.55(2H, m), 7.47(1H, d, J=1.7Hz), 7.33(1H, m), 7.11(1H, m), 6.67(1H, d, J=3.3Hz), 6.48(1H, dd, J=3.1, 1.7Hz), 5.90-5.47(2H, m), 4.56-3.88(2H, m), 3.67(3H, br), 3.21(2H, s), 3.39-2.13(10H, m), 1.87(2H, m)。

【0197】高極性体：

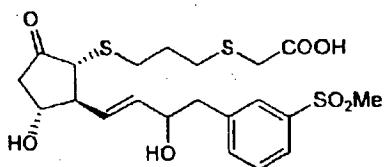
TLC : R_f 0.53, 0.44 (酢酸エチル : 酢酸 = 50 : 1) ;

NMR : δ 7.54(2H, m), 7.47(1H, d, J=1.9Hz), 7.32(1H, t, J=7.9Hz), 7.10(1H, d, J=7.9Hz), 6.66(1H, d, J=3.4Hz), 6.47(1H, dd, J=3.4, 1.9Hz), 5.91-5.53(2H, m), 4.56-3.94(2H, m), 3.78(3H, br), 3.21(2H, s), 3.39-2.13(10H, m), 1.84(2H, m)。

【0198】実施例2 (jj)

11a, 15-ジヒドロキシー-9-オキソ-16-(3

一メシルフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸
【化90】



【0199】低極性体：

TLC : Rf 0.14, 0.20 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;
NMR (CD₃OD) : δ 7.87-7.75 (2H, m), 7.66-7.50 (2H, m), 5.86-5.55 (2H, m), 4.42-3.99 (2H, m), 3.70-2.10 (10H, m), 3.23 (2H, s), 3.12 (3H, s), 1.92-1.77 (2H, m)。

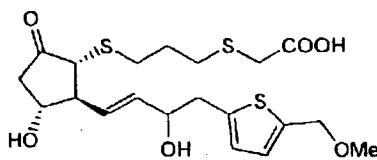
【0200】高極性体：

TLC : Rf 0.12, 0.18 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;
NMR (CD₃OD) : δ 7.85-7.76 (2H, m), 7.64-7.50 (2H, m), 5.83-5.50 (2H, m), 4.43-3.99 (2H, m), 3.49-2.12 (10H, m), 3.22 (2H, s), 3.12 (3H, s), 1.93-1.78 (2H, m)。

【0201】実施例2 (kk)

11α, 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(5-メトキシメチルチオフェン-2-イル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化91】



【0202】低極性体：

TLC : Rf 0.45, 0.36 (酢酸エチル : 酢酸 = 20 : 1) ;
NMR : δ 6.85 (d, J=3Hz, 1H), 6.74 (d, J=3Hz, 1H), 5.9-5.5 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.5-4.3 および 4.1-3.9 (m, 2H), 4.2-3.5 (br, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.22 (s, 2H), 3.4-3.35 および 3.1-2.2 (m, 10H), 2.0-1.8 (m, 2H)。

【0203】高極性体：

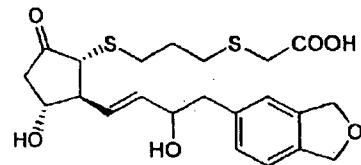
TLC : Rf 0.42, 0.29 (酢酸エチル : 酢酸 = 20 : 1) ;
NMR : δ 6.85 (d, J=3Hz, 1H), 6.74 (d, J=3Hz, 1H), 5.9-5.6 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.55-4.35 および 4.1-3.9 (m, 2H), 4.3-3.5 (br, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.22 (s, 2H), 3.4-3.35 および 3.1-2.3 (m, 10H), 2.0-1.8 (m, 2H)。

【0204】実施例2 (11)

11α, 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(5-フタラニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-

-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化92】



【0205】低極性体：

TLC : Rf 0.32, 0.23 (酢酸エチル : 酢酸 = 50 : 1) ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.17 (3H, m), 5.76 (1H, dd, J=15, 5.6Hz), 5.63 (1H, dd, J=15, 7.1Hz), 5.04 (4H, s), 4.30 および 4.03 (2H, それぞれ m), 3.22 (2H, s), 3.52-2.16 (10H, m), 1.84 (2H, m)。

【0206】高極性体：

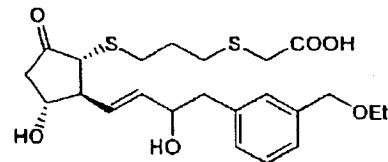
TLC : Rf 0.25, 0.14 (酢酸エチル : 酢酸 = 50 : 1) ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.16 (3H, m), 5.73 (1H, dd, J=15, 6.3Hz), 5.58 (1H, dd, J=15, 7.6Hz), 5.04 (4H, s), 4.30 および 4.04 (2H, それぞれ m), 3.21 (2H, s), 3.50-2.16 (10H, m), 1.82 (2H, m)。

【0207】実施例2 (mm)

11α, 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-エトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化93】



【0208】低極性体：

TLC : Rf 0.29, 0.23 (酢酸エチル : 酢酸 = 50 : 1) ;

NMR : δ 7.36-7.10 (4H, m), 5.86-5.30 (2H, m), 4.56-3.37 (9H, m), 3.37-2.10 (12H, m), 1.98-1.76 (2H, m), 1.25 (3H, t, J=7.1Hz)。

【0209】高極性体：

TLC : Rf 0.23, 0.14 (酢酸エチル : 酢酸 = 50 : 1) ;

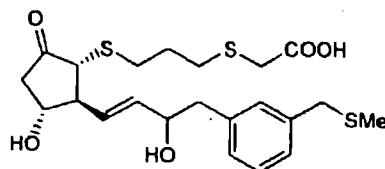
NMR : δ 7.35-7.10 (4H, m), 5.91-5.47 (2H, m), 4.60-3.50 (9H, m), 3.38-2.10 (12H, m), 1.96-1.76 (2H, m), 1.25 (3H, t, J=6.9Hz)。

【0210】実施例2 (nn)

11α, 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-メチルチオメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

ン酸

【化94】



【0211】低極性体：

TLC : R_f 0.31, 0.27 (酢酸エチル : 酢酸 = 50 : 1) ;

NMR : δ 7.34-7.05 (4H, m), 5.88-5.45 (2H, m), 4.55-3.88 (2H, m), 3.88-2.10 (17H, m), 2.03 (3H, s), 1.98-1.78 (2H, m)。

【0212】高極性体：

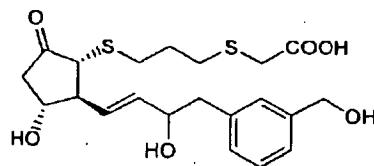
TLC : R_f 0.27, 0.19 (酢酸エチル : 酢酸 = 50 : 1) ;

NMR : δ 7.35-7.05 (4H, m), 5.92-5.56 (2H, m), 4.58-3.96 (2H, m), 3.88-2.10 (17H, m), 2.04-2.02 (3H, m), 1.98-1.78 (2H, m)。

【0213】実施例2 (oo)

11α, 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-ヒドロキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化95】



【0214】低極性体：

TLC : R_f 0.39, 0.33 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.32-7.09 (4H, m), 5.77 (1H, dd, J=6, 5.6Hz), 5.60 (1H, dd, J=16, 7.6Hz), 4.58 (2H, s), 4.28 および 4.02 (2H, それぞれ m), 3.22 (2H, s), 3.54-2.05 (10H, m), 1.84 (2H, m)。

【0215】高極性体：

TLC : R_f 0.37, 0.30 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

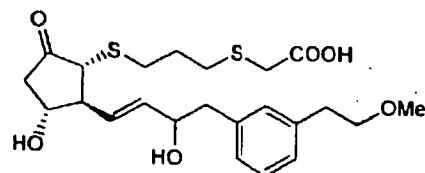
NMR (CD₃OD) : δ 7.31-7.09 (4H, m), 5.75 (1H, dd, J=5, 6.2Hz), 5.59 (1H, dd, J=15, 7.3Hz), 4.58 (2H, s), 4.32 および 4.02 (2H, それぞれ m), 3.22 (2H, s), 3.49-2.08 (10H, m), 1.82 (2H, m)。

【0216】実施例2 (pp)

11α, 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-[3-(2-メトキシエチル)フェニル]-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13

E-エン酸

【化96】



【0217】低極性体：

TLC : R_f 0.36, 0.25 (酢酸エチル : 酢酸 = 50 : 1) ;

NMR : δ 7.30-7.00 (4H, m), 5.80 (1H, dd, J=15.4, 6.2Hz), 5.66, 5.54 (1H, dd, J=15.4, 8.0Hz), 5.30-4.50 (3H, br), 4.50-4.34 (1H, m), 4.30-3.87 (1H, m), 3.65 (2H, t, J=6.6Hz), 3.35 (3H, s), 3.21 (2H, s), 2.98-2.14 (12H, m), 1.93-1.80 (2H, m)。

【0218】高極性体：

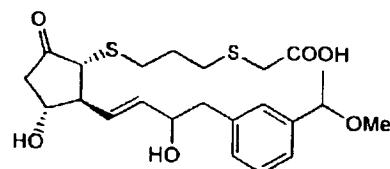
TLC : R_f 0.31, 0.17 (酢酸エチル : 酢酸 = 50 : 1) ;

NMR : δ 7.30-7.01 (4H, m), 5.80 (1H, dd, J=15.4, 5.8Hz), 5.60 (1H, dd, J=15.4, 8.0Hz), 5.50-4.60 (3H, br), 4.47-4.28 (1H, m), 4.06-3.96 (1H, m), 3.65 (2H, t, J=6.6Hz), 3.35 (3H, s), 3.21 (2H, s), 3.00-2.18 (12H, m), 1.93-1.80 (2H, m)。

【0219】実施例2 (qq)

11α, 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-[3-(1-メトキシエチル)フェニル]-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化97】



【0220】低極性体：

TLC : R_f 0.50, 0.40 (酢酸エチル : 酢酸 = 20 : 1) ;

NMR : δ 7.35-7.1 (m, 4H), 5.9-5.4 (m, 2H), 4.5-4.4 (m, 1H), 4.4-4.2 (m, 1H), 4.1-3.8 (m, 1H), 4.2-3.5 (br, 3H), 3.27 および 3.26 (s, 3H), 3.22 (s, 2H), 3.4-3.35 および 3.0-2.3 (m, 8H), 2.0-1.8 (m, 2H), 1.45 (d, J=7Hz, 3H)。

【0221】高極性体：

TLC : R_f 0.43, 0.27 (酢酸エチル : 酢酸 = 20 : 1) ;

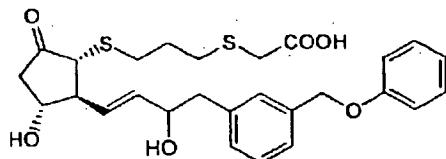
NMR : δ 7.35-7.1 (m, 4H), 5.9-5.5 (m, 2H), 4.65-4.45 (m, 1H), 4.4-4.25 (m, 1H), 4.1-3.9 (m, 1H), 4.2-3.4 (br, 3H), 3.27 および 3.26 (s, 3H), 3.22 (s, 2H), 3.4-3.3

および 3.05-2.3(m, 8H), 2.0-1.8(m, 2H), 1.45(d, J=7Hz, 3H)。

【0222】実施例2 (rr)

11α, 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-フェニルオキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化98】



【0223】低極性体：

TLC : R_f 0.55, 0.43 (酢酸エチル:酢酸=50:1) ;

NMR : δ 7.40-7.14(6H, m), 6.98(3H, m), 5.86-5.41(2H, m), 5.04(2H, s), 4.53-3.78(2H, m), 3.87(3H, br), 3.21(2H, s), 3.38-2.08(10H, m), 1.85(2H, m)。

【0224】高極性体：

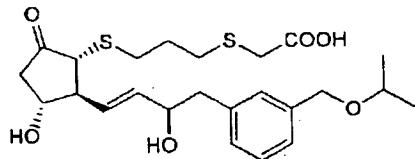
TLC : R_f 0.49, 0.32 (酢酸エチル:酢酸=50:1) ;

NMR : δ 7.38-7.13(6H, m), 6.97(3H, m), 5.88-5.52(2H, m), 5.03(2H, s), 4.53-3.90(2H, m), 4.36(3H, br), 3.20(2H, s), 3.38-2.12(10H, m), 1.85(2H, m)。

【0225】実施例2 (ss)

11α, 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-イソプロピルオキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化99】



【0226】低極性体：

TLC : R_f 0.33, 0.24 (酢酸エチル:ヘキサン:酢酸=15:5:1) ;

NMR : δ 7.3-7.1(m, 4H), 5.85-5.3(m, 2H), 4.55-4.35(m, 3H), 4.25-4.1 および 3.9-3.7(m, 2H), 3.7-3.0(b, 3H), 3.22(s, 2H), 3.4-3.3 および 3.1-2.2(m, 10H), 2.0-1.8(m, 2H), 1.3-1.2(m, 6H)。

【0227】高極性体：

TLC : R_f 0.29, 0.17 (酢酸エチル:ヘキサン:酢酸=15:5:1) ;

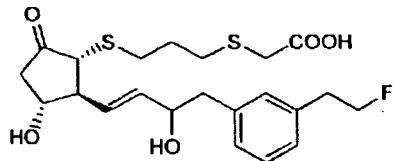
NMR : δ 7.3-7.1(m, 4H), 5.9-5.5(m, 2H), 4.6-4.4(m, 3H), 4.4-4.25 および 4.0-3.9(m, 1H), 3.85-3.65

(m, 1H), 3.6-3.2(br, 3H), 3.22(s, 2H), 3.4-3.3 および 3.0-2.2(m, 10H), 2.0-1.8(m, 2H), 1.3-1.2(m, 6H)。

【0228】実施例2 (tt)

11α, 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-[3-(2-フルオロエチル)フェニル]-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化100】



【0229】低極性体：

TLC : R_f 0.60, 0.52 (酢酸エチル:酢酸=50:1) ;

NMR : δ 7.32-7.04(4H, m), 5.85-5.50(2H, m), 4.80-4.30(3H, br), 4.64(2H, dt, J=47.2, 6.4Hz), 4.50-4.38(1H, m), 4.35-3.89(1H, m), 3.21(2H, s), 3.10-2.15(12H, m), 1.95-1.79(2H, m)。

【0230】高極性体：

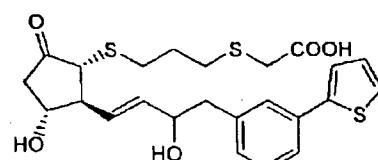
TLC : R_f 0.55, 0.43 (酢酸エチル:酢酸=50:1) ;

NMR : δ 7.32-7.04(4H, m), 5.79(1H, dd, J=15.4, 6.2Hz), 5.59(1H, dd, J=15.4, 8.2Hz), 5.50-4.90(3H, br), 4.62(2H, dt, J=47.0, 6.4Hz), 4.47-4.29(1H, m), 4.10-3.96(1H, m), 3.21(2H, s), 3.07-2.20(12H, m), 1.92-1.79(2H, m)。

【0231】実施例2 (uu)

11α, 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-[3-(2-チエニル)フェニル]-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化101】



【0232】低極性体：

TLC : R_f 0.37, 0.31 (酢酸エチル:酢酸=50:1) ;

NMR : δ 7.56-7.40(2H, m), 7.40-7.24(3H, m), 7.18-7.02(2H, m), 5.90-5.56(2H, m), 4.54-3.64(5H, m), 3.40-2.07(12H, m), 1.95-1.74(2H, m)。

【0233】高極性体：

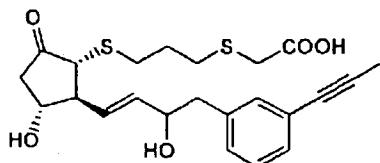
TLC : R_f 0.35, 0.27 (酢酸エチル:酢酸=50:1) ;

NMR : δ 7.55-7.40(2H, m), 7.36-7.22(3H, m), 7.15-7.02(2H, m), 5.88-5.69(1H, m), 5.56(1H, dd, J =15.4Hz, 8.0Hz), 5.14-4.55(3H, br), 4.50-4.27(1H, m), 4.09-3.90(1H, m), 3.37-2.12(12H, m), 1.92-1.70(2H, m)。

【0234】実施例2 (vv)

11 α , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-(1-ブロピニル)フェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化102】



【0235】低極性体：

TLC : Rf 0.55, 0.45 (酢酸エチル:ヘキサン=2:1) ;

NMR : δ 7.3-7.1(m, 4H), 5.85-5.4(m, 2H), 4.5-4.35(m, 1H), 4.35-4.2 および 4.05-3.9(m, 1H), 4.2-3.4(br, 3H), 3.22(s, 2H), 3.4-3.3 および 3.0-2.2(m, 10H), 2.04(s, 3H), 2.0-1.8(m, 2H)。

【0236】高極性体：

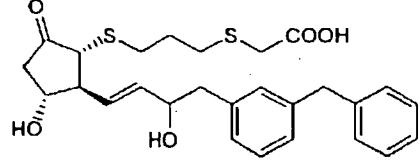
TLC : Rf 0.49, 0.36 (酢酸エチル:ヘキサン=2:1) ;

NMR : δ 7.3-7.1(m, 4H), 5.9-5.5(m, 2H), 4.5-4.35 および 4.1-4.0(m, 2H), 3.9-3.2(br, 3H), 3.22(s, 2H), 3.4-3.3 および 3.0-2.3(m, 10H), 2.04(s, 3H), 2.0-1.8(m, 2H)。

【0237】実施例2 (ww)

11 α , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-ベンジルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化103】



【0238】低極性体：

TLC : Rf 0.59, 0.48 (酢酸エチル:酢酸=50:1) ;

NMR : δ 7.36-6.99(9H, m), 5.82-5.39(2H, m), 4.51-3.72(2H, m), 3.96(2H, s), 3.53(3H, br), 3.20(2H, s), 3.38-2.08(10H, m), 1.88(2H, m)。

【0239】高極性体：

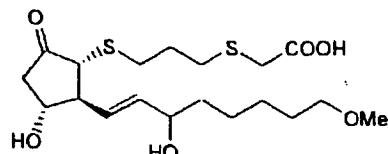
TLC : Rf 0.50, 0.36 (酢酸エチル:酢酸=50:1) ;

NMR : δ 7.34-6.99(9H, m), 5.84-5.49(2H, m), 4.82(3H, br), 4.39 および 3.97(2H, それぞれ m), 3.94(2H, s), 3.19(2H, s), 3.37-2.22(10H, m), 1.83(2H, m)。

【0240】実施例2 (xx)

11 α , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-20-メトキシ-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化104】



【0241】低極性体：

TLC : Rf 0.31, 0.23 (酢酸エチル:酢酸=50:1) ;

NMR : δ 5.81(1H, dd, J =15.4, 5.4Hz), 5.67(1H, dd, J =15.4, 7.6Hz), 4.54-3.70(5H, brm), 3.42(2H, t, J =6.2Hz), 3.35(3H, s), 3.21(2H, s), 3.07-2.25(8H, m), 1.97-1.81(2H, m), 1.70-1.25(8H, m)。

【0242】高極性体：

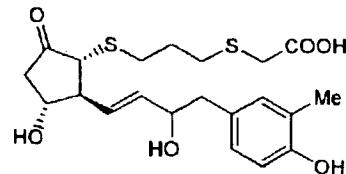
TLC : Rf 0.23, 0.13 (酢酸エチル:酢酸=50:1) ;

NMR : δ 6.00-5.20(5H, brm), 4.47-4.05(2H, m), 3.42(2H, t, J =6.4Hz), 3.35(3H, s), 3.22(2H, s), 3.05-2.20(8H, m), 1.97-1.81(2H, m), 1.75-1.25(8H, m)。

【0243】実施例2 (yy)

11 α , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-メチル-4-ヒドロキシフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化105】



【0244】低極性体：

TLC : Rf 0.41, 0.33 (酢酸エチル:酢酸=50:1) ;

NMR (CD₃OD) : δ 6.88(2H, m), 6.64(1H, d, J =8.2Hz), 5.82-5.42(2H, m), 4.23 および 4.03(2H, それぞれ m), 3.22(2H, s), 3.56-2.17(10H, m), 2.15(3H, s), 1.86(2H, m)。

【0245】高極性体：

TLC : Rf 0.39, 0.22 (酢酸エチル:酢酸=50:1) ;

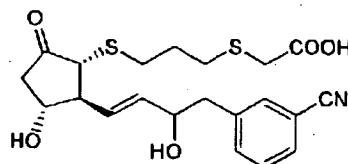
NMR (CD₃OD) : δ 6.88(2H, m), 6.64(1H, d, J =8.0Hz), 5.72(1H, dd, J =15.6.2Hz), 5.56(1H, dd, J =15.7.8Hz)

z), 4.37-3.95(2H, m), 3.22(2H, s), 3.48-2.13(10H, m), 2.15(3H, s), 1.82(2H, m)。

【0246】実施例2 (zz)

11 α , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-シアノフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化106】



【0247】低極性体：

TLC : R_f 0.50, 0.44 (酢酸エチル : 酢酸 = 20 : 1) ;

NMR (CDCl₃+CD₃OD) : δ 7.6-7.4(m, 4H), 5.9-5.55(m, 2H), 4.45-4.3 および 4.1-3.95(m, 2H), 3.22(s, 2H), 3.45-3.4 および 3.0-2.3(m, 13H), 2.0-1.8(m, 2H)。

【0248】高極性体：

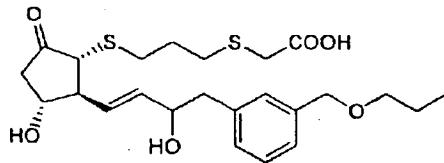
TLC : R_f 0.47, 0.33 (酢酸エチル : 酢酸 = 20 : 1) ;

NMR (CDCl₃+CD₃OD) : δ 7.6-7.4(m, 4H), 5.85-5.5(m, 2H), 4.45-4.3 および 4.1-3.95(m, 2H), 3.22(s, 2H), 3.4-3.35 および 3.0-2.2(m, 13H), 2.0-1.8(m, 2H)。

【0249】実施例2 (aaa)

11 α , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-プロピルオキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化107】



【0250】低極性体：

TLC : R_f 0.56, 0.46 (酢酸エチル : 酢酸 = 50 : 1) ;

NMR : δ 7.37-7.09(4H, m), 5.84-5.32(2H, m), 5.20(3H, br), 4.47(2H, s), 4.57-3.76(2H, m), 3.50 および 3.48(2H, それぞれ t, J=7.0Hz および 6.8Hz), 3.21(2H, s), 3.38-2.12(10H, m), 1.86(2H, m), 1.64(2H, m), 0.94(3H, t, J=7.4Hz)。

【0251】高極性体：

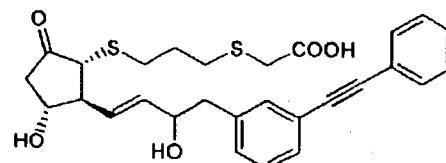
TLC : R_f 0.54, 0.44 (酢酸エチル : 酢酸 = 50 : 1) ;

NMR : δ 7.37-7.10(4H, m), 5.89-5.48(2H, m), 4.58-3.87(2H, m), 4.48(2H, s), 4.42(3H, br), 3.49 および 3.48(2H, それぞれ t, J=6.7Hz および 6.7Hz), 3.21(2H, s), 3.38-2.14(10H, m), 1.87(2H, m), 1.65(2H, m), 0.94(3H, t, J=7.5Hz)。

【0252】実施例2 (bbb)

11 α , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-フェニルエチニルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化108】



【0253】低極性体：

TLC : R_f 0.41, 0.37 (酢酸エチル : 酢酸 = 50 : 1) ;

NMR : δ 7.64-7.12(9H, m), 5.90-5.45(2H, m), 4.56-3.62(5H, m), 3.44-2.10(12H, m), 1.97-1.74(2H, m)。

【0254】高極性体：

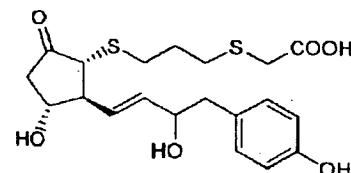
TLC : R_f 0.37, 0.33 (酢酸エチル : 酢酸 = 50 : 1) ;

NMR : δ 7.60-7.11(9H, m), 5.89-5.67(1H, m), 5.57(1H, dd, J=15.4Hz, 8.0Hz), 4.94-4.30(4H, m), 4.12-3.93(1H, m), 3.42-2.12(12H, m), 1.95-1.72(2H, m)。

【0255】実施例2 (ccc)

11 α , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(4-ヒドロキシフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化109】



【0256】低極性体：

TLC : R_f 0.53, 0.44 (酢酸エチル : 酢酸 = 50 : 1) ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.05(2H, d, J=8.0Hz), 6.70(2H, d, J=8.0Hz), 5.82-5.45(2H, m), 5.00-4.70(4H, br), 4.38-4.19(1H, m), 4.10-3.98(1H, m), 3.48-2.13(10H, m), 3.22(2H, s), 1.90-1.78(2H, m)。

【0257】高極性体：

TLC : R_f 0.50, 0.35 (酢酸エチル : 酢酸 = 50 : 1) ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.05(2H, d, J=8.4Hz), 6.69(2H, d,

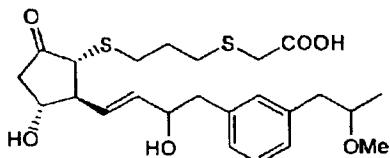
1) ;

NMR : δ 6.75(3H, m), 5.88-5.49(2H, m), 4.94(3H, b, r), 4.57-3.91(2H, m), 4.41(2H, s), 3.80(3H, s), 3.42 および 3.41(3H, それぞれs), 3.21(2H, s), 3.38-2.14(1OH, m), 1.86(2H, m)。

【0270】実施例2 (hhh)

11 α , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-[3-(2-メトキシプロピル)フェニル]-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化114】



【0271】低極性体：

TLC : Rf 0.31, 0.21 (酢酸エチル : 酢酸 = 50 : 1) ;

NMR : δ 7.27-7.03(4H, m), 5.83-5.43(2H, m), 5.20-4.40(3H, br), 4.50-4.40(1H, m), 4.02-3.90(1H, m), 3.70-3.55(1H, m), 3.32(3H, s), 3.21(2H, s), 2.98-2.30(12H, m), 2.00-1.80(2H, m), 1.17-1.13(3H, m)。

【0272】高極性体：

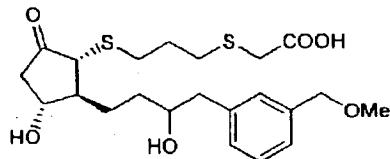
TLC : Rf 0.28, 0.14 (酢酸エチル : 酢酸 = 50 : 1) ;

NMR : δ 7.25-7.00(4H, m), 5.88-5.55(2H, m), 5.40-4.50(3H, br), 4.50-4.35(1H, m), 4.10-3.96(1H, m), 3.70-3.50(1H, m), 3.32(3H, s), 3.21(2H, s), 3.00-2.30(12H, m), 1.95-1.80(2H, m), 1.17-1.13(3H, m)。

【0273】実施例2 (iii)

11 α , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスタン酸

【化115】



【0274】高極性体：

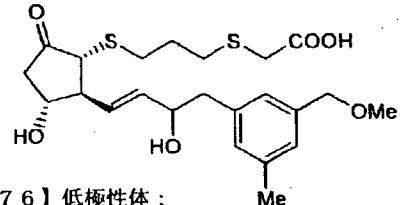
TLC : Rf 0.28 (酢酸エチル : 酢酸 = 19 : 1) ;
NMR : δ 7.35-7.1(m, 4H), 5.3-4.7(br, 3H), 4.43(2H), 4.35-4.2 および 4.15-4.0(m, 1H), 4.0-3.9(m, 1H), 3.42(s, 3H), 3.22(s, 2H), 3.4-3.3 および 3.1-2.4(m, 9H), 2.3-2.1(m, 1H), 2.05-1.65(m, 6H)。

【0275】実施例2 (jjj)

11 α , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-

-メチル-5-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化116】



【0276】低極性体：

TLC : Rf 0.40, 0.31 (酢酸エチル : 酢酸 = 50 : 1) ;

NMR : δ 7.02-6.92(3H, brs), 5.81-5.10(5H, m), 4.43-4.32(3H, m), 3.94-3.80(1H, m), 3.41(3H, s), 3.21(2H, s), 3.00-2.20(10H, m), 2.33(3H, s), 1.95-1.79(2H, m)。

【0277】高極性体：

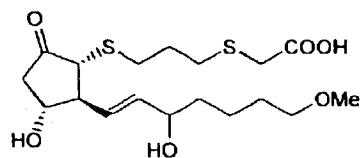
TLC : Rf 0.23, 0.14 (酢酸エチル : 酢酸 = 50 : 1) ;

NMR : δ 7.02-6.92(3H, brs), 5.81(1H, dd, J=15.8, 5.8Hz), 5.56(1H, dd, J=15.8, 7.8Hz), 5.50-4.70(3H, br), 4.53-4.28(1H, m), 4.40(2H, s), 4.03-3.91(1H, m), 3.41(3H, s), 3.21(2H, s), 2.99-2.30(10H, m), 2.33(3H, s), 1.93-1.79(2H, m)。

【0278】実施例2 (kkk)

11 α , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-19-メトキシ-20-ノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化117】



【0279】低極性体：

TLC : Rf 0.30, 0.25 (酢酸エチル : 酢酸 = 10 : 1) ;

NMR : δ 5.87-5.58(2H, m), 4.52-4.04(2H, m), 4.04-3.60(3H, br), 3.48-3.38(2H, m), 3.34(3H, s), 3.21(2H, s), 3.08-2.18(8H, m), 2.00-1.80(2H, m), 1.80-1.30(6H, m)。

【0280】高極性体：

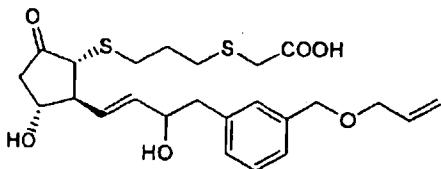
TLC : Rf 0.25, 0.16 (酢酸エチル : 酢酸 = 10 : 1) ;

NMR : δ 5.86-5.57(2H, m), 5.57-5.20(3H, br), 4.54-4.02(2H, m), 3.54-3.38(2H, m), 3.35(3H, s), 3.30-2.16(10H, m), 1.98-1.78(2H, m), 1.73-1.34(6H, m)。

【0281】実施例2 (lll)

11 α , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-[3-(2-プロペニルオキシメチル)フェニル]-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化118】



【0282】低極性体：

TLC : Rf 0.40, 0.34 (酢酸エチル : 酢酸 = 50 : 1) ;

NMR : δ 7.35-7.10 (4H, m), 6.08-5.10 (8H, m), 4.60-3.72 (6H, m), 3.40-2.10 (12H, m), 1.96-1.74 (2H, m)。

【0283】高極性体：

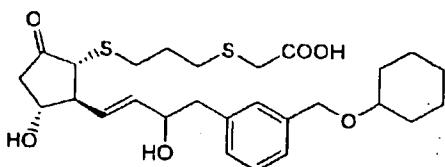
TLC : Rf 0.32, 0.21 (酢酸エチル : 酢酸 = 50 : 1) ;

NMR : δ 7.37-7.09 (4H, m), 6.07-5.18 (8H, m), 4.62-3.86 (6H, m), 3.40-2.12 (12H, m), 1.96-1.74 (2H, m)。

【0284】実施例2 (mmn)

11 α , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-シクロヘキシルオキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化119】



【0285】低極性体：

TLC : Rf 0.59, 0.53 (酢酸エチル : 酢酸 = 50 : 1) ;

NMR : δ 7.35-7.08 (4H, m), 5.86-5.28 (2H, m), 4.60-3.70 (7H, m), 3.50-3.28 (1H, m), 3.20 (2H, s), 3.15-2.10 (10H, m), 2.10-1.04 (12H, m)。

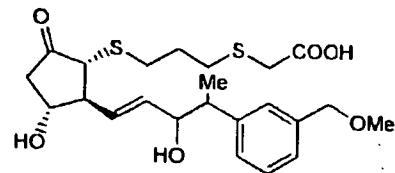
【0286】高極性体：

TLC : Rf 0.40 (酢酸エチル : 酢酸 = 50 : 1) ;
NMR : δ 7.34-7.08 (4H, m), 5.90-5.46 (2H, m), 5.10-4.60 (3H, br), 4.60-3.70 (4H, m), 3.50-3.28 (1H, m), 3.20 (2H, s), 3.14-2.24 (10H, m), 2.10-1.10 (12H, m)。

【0287】実施例2 (nnn)

11 α , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-メチル-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化120】



【0288】低極性体：

TLC : Rf 0.38, 0.31 (酢酸エチル : 酢酸 = 50 : 1) ;

NMR : δ 7.35-7.13 (4H, m), 5.66-5.46 (1H, m), 5.28 (1H, dd, J=15.4, 8.6Hz), 5.00-4.30 (3H, br), 4.42 (2H, s), 4.27-3.97 (1H, m), 3.80-3.55 (1H, m), 3.44 (3H, s), 3.21 (2H, s), 2.95-1.77 (11H, m), 1.41 (3H, d, J=7.0Hz)。

【0289】高極性体：

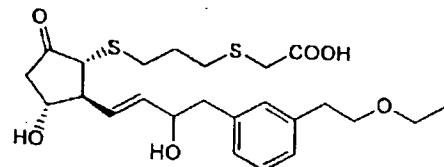
TLC : Rf 0.36, 0.22 (酢酸エチル : 酢酸 = 50 : 1) ;

NMR : δ 7.35-7.13 (4H, m), 6.00-5.20 (5H, m), 4.50-3.72 (4H, m), 3.42 (3H, s), 3.20 (2H, s), 3.02-2.23 (9H, m), 1.92-1.78 (2H, m), 1.37-1.25 (3H, m)。

【0290】実施例2 (ooo)

11 α , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-[3-(2-エトキシエチル)フェニル]-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化121】



【0291】低極性体：

TLC : Rf 0.38, 0.27 (酢酸エチル : 酢酸 = 50 : 1) ;

NMR : δ 7.27-7.03 (4H, m), 5.90-5.49 (2H, m), 5.20-4.40 (3H, br), 4.48-4.38 (1H, m), 4.30-3.85 (1H, m), 3.68 (2H, t, J=7.0Hz), 3.53 (2H, q, J=7.0Hz), 3.21 (2H, s), 2.97-2.15 (12H, m), 1.97-1.80 (2H, m), 1.20 (3H, t, J=7.0Hz)。

【0292】高極性体：

TLC : Rf 0.35, 0.22 (酢酸エチル : 酢酸 = 50 : 1) ;

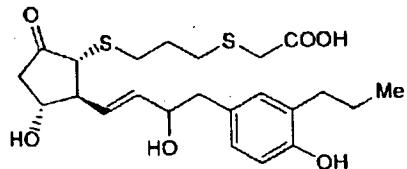
NMR : δ 7.27-7.03 (4H, m), 5.86-5.54 (2H, m), 5.20-4.40 (3H, br), 4.50-3.93 (2H, m), 3.67 (2H, t, J=7.0Hz), 3.53 (2H, q, J=7.0Hz), 3.21 (2H, s), 3.00-2.20 (12H, m), 1.97-1.80 (2H, m), 1.19 (3H, t, J=7.0Hz)。

【0293】実施例2 (ppp)

11 α , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-プロピル-4-ヒドロキシフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

3 E-エン酸

【化122】



【0294】低極性体：

TLC : R_f 0.42, 0.34 (酢酸エチル : 酢酸 = 50 : 1) ;
 NMR (CD₃OD) : δ 6.95-6.81 (2H, m), 6.65 (1H, d, J=8.0Hz), 5.82-5.43 (2H, m), 4.30-3.98 (2H, m), 3.55-2.18 (12H, m), 3.22 (2H, s), 1.95-1.79 (2H, m), 1.70-1.48 (2H, m), 0.94 (3H, t, J=7.2Hz)。

【0295】高極性体：

TLC : R_f 0.37, 0.24 (酢酸エチル : 酢酸 = 50 : 1) ;
 NMR (CD₃OD) : δ 6.93-6.81 (2H, m), 6.65 (1H, d, J=8.2Hz), 5.73 (1H, dd, J=15.4, 6.2Hz), 5.57 (1H, dd, J=15.4, 7.4Hz), 4.36-3.97 (2H, m), 3.47-2.10 (12H, m), 3.22 (2H, s), 1.88-1.77 (2H, m), 1.68-1.49 (2H, m), 0.94 (3H, t, J=7.4Hz)。

【0296】実施例2 (qqq)

11α, 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-メトキシメチル)-4-ヒドロキシフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-1-3 E-エン酸

【化123】

・11α, 15α-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-1-3-エン酸 (3mg) のエタノール溶液 10ml
 ・ステアリン酸マグネシウム 100mg
 ・二酸化珪素 20mg
 ・タルク 10mg
 ・線維素グリコール酸カルシウム 200mg
 ・微結晶セルロース 5.0g

フロントページの続き

(51) Int.CI.⁷

A 6 1 P 9/12
 13/12
 19/08
 25/28
 25/20
 37/02
 43/00
 A 6 1 K 31/557

識別記号

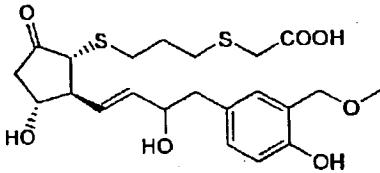
F I

A 6 1 K 31/00

テーマコード (参考)

6 0 9 J
 6 1 3 G
 6 1 9 D
 6 2 6 N
 6 2 6 H
 6 3 7 A
 6 4 3 E

31/557



【0297】低極性体：

TLC : R_f 0.31, 0.24 (酢酸エチル : 酢酸 = 50 :

1) ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.12-7.06 (m, 1H), 6.99-6.96 (m, 1H), 6.71 (d, J=8.1Hz, 1H), 5.81-5.46 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.30-4.18 (m, 1H), 4.14-3.92 (m, 1H), 3.53-3.48 & 3.07-3.01 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.22 (s, 2H), 3.00-2.09 (m, 9H), 1.93-1.76 (m, 2H).

【0298】高極性体：

TLC : R_f 0.26, 0.20 (酢酸エチル : 酢酸 = 50 :

1) ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.09 (s, 1H), 7.04-6.93 (m, 1H), 6.70 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.72 (dd, J = 15.3 Hz, 6.3 Hz, 1H), 5.56 (dd, J=15.3Hz, 8.1Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.35-4.19 (m, 1H), 4.15-3.96 (m, 1H), 3.48-3.43 & 3.08-3.02 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.21 (s, 2H), 3.01-2.10 (m, 9H), 1.93-1.73 (m, 2H).

【0299】

【製剤例】以下の各成分を常法により混合し、乾燥後、微結晶セルロースを加え、全量を 10 g とし、均一になるまで良く混合した後、常法により打錠し、1錠中に 30 μg の活性成分を含有する錠剤 100錠を得た。

31/559

C O 7 D 307/42

307/87

333/22

6 0 5

C O 7 D 307/42

307/87

333/22

THIS PAGE BLANK (USPTO)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)